UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

Année 1918 — N° 6

LE PALUDISME

au Maroc Oriental

Notes Epidémiologiques, Cliniques et Thérapeutiques

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 29 Juin 1918

PAR

Jules ROUVIER

Né à Voiron (Isère), le 25 Mai 1886

Interne des Hôpitaux de Lyon

MEMBRES DU JURY :

MM. ARDIN-DELTEIL, *professeur de clinique médicale*..... PRÉSIDENT.

SOULIÉ, *professeur de pathologie générale et microbiologie*
GILLOT, *agrégé en exercice, médecine générale*.....
NÈGRE, *chargé des fonctions d'agrégé, parasitologie et sciences naturelles*..... } ASSESSEURS.

ALGER
IMPRIMERIE ALGÉRIENNE

1918

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

Année 1918 — N° 6

LE PALUDISME

au Maroc Oriental

Notes Epidémiologiques, Cliniques et Thérapeutiques

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 29 Juin 1918

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

PAR

Jules ROUVIER

Né à Voiron (Isère), le 25 Mai 1886

Interne des Hôpitaux de Lyon

MEMBRES DU JURY :

MM. ARDIN-DELTEIL, *professeur de clinique médicale*.....	PRÉSIDENT.
SOULIÉ, *professeur de pathologie générale et microbiologie*	ASSESSEURS.
GILLOT, *agrégé en exercice, médecine générale*.....	
NÈGRE, *chargé des fonctions d'agrégé, parasitologie et sciences naturelles*.....	

ALGER
IMPRIMERIE ALGÉRIENNE

1918

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

DOYEN	MM.	CURTILLET (✻, I. ✪).
ASSESSEUR		TRABUT (✻, I ✪, O. ⚷).

PROFESSEURS

Anatomie	MM.	WEBER (✻, I. ✪).
Anatomie pathologique		POUJOL (I. ✪).
Physiologie		REY (✻, I. ✪).
Clinique médicale		ARDIN-DELTEIL (I. ✪).
Clinique chirurgicale		VINCENT (I. ✪).
Clinique des maladies des pays chauds et des maladies syphilitiques et cutanées		X.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie		CURTILLET (✻, I. ✪).
Clinique obstétricale		ROUVIER (✻, I. ✪).
Clinique ophtalmologique		CANGE (✻, A. ✪).
Clinique médicale infantile		CRESPIN (I. ✪).
Chimie médicale et toxicologie		MALOSSE (I. ✪, ✪).
Pharmacie		BATTANDIER (I. ✪).
Matière médicale et thérapeutique		HÉRAIL (I. ✪).
Histoire naturelle médicale et parasitologie		TRABUT (✻, I. ✪, O. ⚷).
Pathologie générale, microbiologie		SOULIÉ (✻, I. ✪).
Hygiène et médecine légale		X.
Histologie		ARGAUD (I. ✪).
Physique médicale		DUFOUR (I. ✪).

PROFESSEUR HONORAIRE

M. A. TREILLE (✻).

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Médecine générale	MM.	GILLOT (I. ✪)
Physiologie		BATTEZ (✻).

CHARGÉS DES FONCTIONS D'AGRÉGÉ

Chaires d'anatomie et de physiologie	MM.	LEBLANC (✻, A. ✪).
Chaires de pathologie, de clinique externe et de clinique obstétricale		E. CABANES (A. ✪). FUSTER (✻, A. ✪).
Chaires de chimie et de physique		MALOSSE (A. ✪).
Chaires de pharmacie et de matière médicale		MUSSO.
Section de médecine générale		RAYNAUD.
Section de chirurgie		LOMBARD. PÉLISSIER.
Section de parasitologie et sciences naturelles appliquées à la médecine		NÈGRE.
Section des Maladies des Pays chauds et des maladies syphilitiques et cutanées		MONTPELLIER.

Nota. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses : ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

A mon Président de Thèse

Monsieur le Professeur ARDIN-DELTEIL

A la mémoire de ma Mère

tant regrettée

A ma Grand'Mère

A mes Sœurs et a mon Frère

que ce travail soit pour eux un gage d'affection

A mon Père

le Docteur ROUVIER

En témoignage de filiale reconnaissance, pour que cette thèse soit pour lui le couronnement des efforts incessants, qu'il a toujours faits pour moi.

A mes Maitres dans les Hôpitaux

EXTERNAT

MM. NICOLAS, *Professeur des maladies cutanées et vénériennes.*

ROCHET, *Professeur adjoint des maladies des voies urinaires.*

VALLAS, *Professeur agrégé, chirurgien de l'Hôtel-Dieu.*

COLLET, *Professeur de pathologie interne.*

PAVIOT, *Professeur d'anatomie pathologique.*

MOLLARD, *Médecin des hôpitaux.*

INTERNAT

MM. JAUBERT, *Sanatorium Renée Sabran, Giens (Var).*

PLAUCHU, *Accoucheur des hôpitaux.*

TIXIER, *Professeur de clinique chirurgicale.*

ALBERTIN, *Chirurgien des hôpitaux.*

AVANT-PROPOS

Il nous eût été agréable de soutenir cette thèse devant la Faculté de Médecine de Lyon, et de rester ainsi, jusqu'au dernier jour, l'élève de maîtres vénérés, auxquels nous devons toutes nos connaissances. Mais, les circonstances présentes ne nous ont pas permis de réaliser ce désir, en nous obligeant à finir nos études, loin de la France.

Qu'il nous soit, du moins, permis de remercier tous nos maîtres de leurs enseignements et de leurs conseils, en leur témoignant ici, toute notre gratitude. Que ce travail leur soit un gage de reconnaissance !

Le bienveillant accueil, que nous avons reçu à la Faculté d'Alger, nous est du reste une consolation, et nous remercions tout particulièrement M. le Professeur Ardin-Delteil, d'avoir bien voulu accepter la présidence de cette thèse.

CHAPITRE I

Introduction

Depuis quelque temps le Paludisme est une question revenue à l'ordre du jour.

L'expédition d'Orient en particulier a nécessité le traitement et le rapatriement de nombreux paludéens. Et cette obligation, créée par les circonstances, a de nouveau attiré l'attention sur une foule de questions, touchant le Diagnostic, le Traitement, la Prophylaxie et l'Hygiène générale de cette maladie.

Aussi, pour beaucoup de médecins, cette question est-elle apparue brusquement sous un jour tout nouveau. Habitués à considérer en France, cette affection comme plutôt rare, au moins dans certaines régions, nous avons été surpris de la retrouver avec une telle fréquence, et sous des formes parfois graves et rebelles à la thérapeutique. Le paludisme nous a donc semblé un fléau plus redoutable dans la réalité que dans les livres.

C'est pour cela qu'il nous a paru intéressant de contribuer faiblement à l'étude de cette maladie, en rapportant quelques observations, qu'il nous a été donné de faire au Maroc oriental.

Certes nous n'avons pas la prétention de vouloir faire une étude d'ensemble, ni d'écrire une Revue générale. La question serait trop vaste et dépasserait nos moyens. Et d'un autre côté, il semblerait puéril de vouloir enfermer une maladie, telle que le paludisme, dans un cadre trop restreint. Les observations faites, l'expérience acquise dans un pays détermine, sous une latitude donnée, ne peuvent pas toujours servir de

modèles pour une région toute autre. Le paludisme est, à proprement parler, une maladie essentiellement proteiforme. Et les formes observées au Maroc, diffèrent parfois tellement des formes observées en Macédoine ou ailleurs, qu'il paraît presque impossible d'en faire une étude d'ensemble.

Ce que nous avons essayé de faire, c'est de donner une description aussi exacte que possible de ce que nous avons eu l'occasion de voir. Et, sans chercher à donner à cette étude une forme de pure statistique, il nous a paru intéressant de consigner ici les résultats obtenus par le Service de Santé militaire dans la lutte méthodique qu'il a entreprise contre cette maladie. Nous nous sommes d'ailleurs efforcés de mettre en lumière, chemin faisant, les points intéressant la pathologie générale du paludisme, et d'en dégager des conclusions cliniques, thérapeutiques et épidémiologiques d'un sens le plus général possible.

Loin de nous la pensée d'apporter à cette étude quelque chose de bien nouveau. La question est trop à l'ordre du jour, pour qu'il nous soit permis de faire autre chose que de rassembler des choses déjà dites.

Ce que nous souhaitons, c'est que l'expérience acquise par l'observation clinique, et l'étude des faits, puisse, sous cette forme de travail, être mise au service de quelques-uns, pour le bien du plus grand nombre.

Nous tenons, dès maintenant, à remercier M. le Directeur du Service de Santé de la Subdivision d'Oudjda qui nous a permis de consulter tous les rapports annuels des postes de la Subdivision, depuis 1913.

Nous adressons également tous nos remerciements à nos camarades des postes, qui ont recueilli ces renseignements. Ils nous ont mis à même d'utiliser le résultat de leurs observations, et leur grande expérience.

Les observations cliniques et thérapeutiques que

nous avons pu faire, ont été prises dans le Service des contagieux de l'hôpital d'Oudjda. C'est là que se trouve centralisée la majeure partie des paludéens de la région. Et grâce aux travaux du Laboratoire de Bactériologie du même hôpital, il nous a été facile d'appuyer nos observations sur de nombreux examens de sang.

Qu'il nous soit donc permis d'adresser nos meilleurs remerciements au Docteur Langeron, interne des Hôpitaux de Lyon, médecin aide-major, chargé du Laboratoire de Bactériologie de la Subdivision d'Oudjda. Il a toujours été pour nous un ami sincère ; et sa compétence et son obligeance nous ont permis de mener à bonne fin ce travail.

Qu'il veuille bien nous garder toujours son amitié, précieuse entre toutes. Ce sera pour nous la meilleure preuve que notre reconnaissance n'aura pas été éphémère.

Puisse cette reconnaissance être à la hauteur de la peine qu'il s'est donnée pour un camarade et un ami !

CHAPITRE II

Notes épidémiologiques

A. Climatologie. — Le Maroc, et en particulier le Maroc oriental, peut être comparé par bien des points à l'Algérie, sa voisine. Placé comme elle dans la partie nord du continent africain, il se trouve situé entre la zone tempérée et la zone tropicale de l'Afrique équatoriale.

Le climat y est rude et les saisons s'y trouvent très nettement tranchées. L'hiver est marqué, en général, par de grands froids, et la neige est parfois abondante dans les régions montagneuses ou les Hauts-Plateaux. L'été, au contraire, est une période de grande chaleur et de sécheresse.

Aussi le régime du climat est-il loin d'être uniforme, comme lorsqu'on se rapproche de l'Equateur. Et les écarts de température peuvent parfois, dans une même journée, atteindre et même dépasser 40°.

En général, au Maroc, le printemps et l'automne sont réellement de courte durée, et il n'existe peu ou pas de transition entre les saisons extrêmes. C'est-là, d'ailleurs, une circonstance favorable, puisque c'est pendant les mois de mars et avril, septembre et octobre, que se trouvent réunies au maximum les conditions propices à la propagation du paludisme.

Le printemps et l'automne sont, en effet, les périodes pluvieuses de ce pays. Ce sont ces pluies qui fertilisent le terrain et donnent, à la végétation, l'humidité qui lui est nécessaire. Mais ce sont elles aussi qui, par leur abondance, développent et entretiennent de nombreux gîtes à moustiques. En sorte qu'il est permis de dire

en principe qu'une année pluvieuse est riche en récolte et en paludisme.

D'un autre côté, le Maroc est plutôt un pays montagneux ; l'altitude moyenne du pays est relativement élevée, et beaucoup de postes militaires se trouvent situés à plus de 500 mètres au-dessus du niveau de la mer. Cette circonstance n'est pas d'ailleurs sans exercer une influence heureuse sur les chaleurs de la belle saison. C'est à elle que l'on doit la fraîcheur des nuits : et tandis que dans la journée le thermomètre dépasse souvent 40° à l'ombre, il n'est pas rare de le voir, dans la nuit suivante, redescendre aux environs de 15°.

En somme cet ensemble de conditions, comme le prouve d'ailleurs la végétation spontanée que l'on retrouve dans le pays, font du Maroc une région beaucoup plus voisine, par ses conditions climatologiques, des régions Sud de l'Europe que des régions qui lui font suite, de l'Afrique centrale.

Il nous a paru intéressant de rappeler brièvement ici ces quelques notions cosmiques, qui donnent au Maroc un climat un peu spécial.

Elles exercent trop certainement une influence sur le développement du paludisme, pour les passer complètement sous silence en commençant cette étude.

Ce sont elles d'ailleurs qui nous permettent de prévoir à l'avance les formes de paludisme qu'il nous a été donné d'observer. Formes généralement bénignes ; en tout cas toujours plus voisines de celles des pays tempérés que de celles des pays tropicaux.

B. Mode de transmission du Paludisme. — Il est le même ici que partout ailleurs. La contagion se fait par la piqûre du moustique. Et, en attendant d'autres preuves, l'anophèle doit être considéré comme l'intermédiaire nécessaire entre le parasite et le globule rouge.

Les espèces rencontrées sont, d'après E. Sergent, l'*Anophèles maculipennis*, l'*Anophèles algeriensis*, le *Py-*

retophorus myzomyfacies, qui habitent surtout le Tell et les Hauts-Plateaux ; et enfin le *Pyretophorus chaudoyéi* dans la région Sud, voisine du Sahara.

Les conditions de développement du moustique sont les mêmes ici que dans d'autres régions. Une faible quantité d'eau stagnante est nécessaire à la ponte des femelles, et il faut en moyenne trois semaines pour assurer un développement complet aux larves.

A ce sujet, il y a lieu de remarquer que le Maroc est plutôt une région sèche, dépourvue d'eau. Non seulement les pluies y sont très rares, comme nous l'avons déjà dit, en dehors du printemps et de l'automne, mais encore les oueds sont le plus souvent à sec. De telle sorte que les gîtes pour moustiques sont, dans ce pays, relativement rares. Constitués par les flaques d'eaux, les séguias, les puits et toutes les canalisations où l'écoulement des eaux est très lente, ces gîtes sont en général connus, ou tout au moins faciles à réparer. Il s'en suit que leur surveillance en sera plus aisée et permettra de donner plus d'efficacité à certaines mesures de prophylaxie, telle que la destruction des moustiques pendant leur vie larvoire. De l'ensemble de ces faits, il résulte une notion fort importante à connaître, c'est que la *densité anophélienne* est, au Maroc, relativement *peu considérable.*

Et cela nous permet d'entrevoir par avance une cause de plus de la bénégnité habituelle des formes de paludisme que nous avons pu observer.

C. Causes influençant les variations du Paludisme. — L'étude de la répartition du paludisme, suivant les saisons, les lieux et les conditions d'hygiène générale de l'habitant, permet d'entrevoir un grand nombre de considérations intéressantes.

1° *Saisons.* — L'influence des saisons est manifeste, et ceci pour plusieurs raisons. Le développement des anophèles exige une certaine température optima, qui n'apparaît guère avant les mois de mai et de juin.

D'autre part, la belle saison coïncide, dans les régions d'occupation militaire, avec l'époque des marches et des colonnes. Cela revient à dire que c'est pour le soldat une période de fatigue et de surmenage physique, qui le placent en état de moindre résistance. Et comme, d'autre part, ses conditions d'existence, vie en plein air, sous la tente, l'exposent davantage à la piqûre du moustique, il s'en suit que c'est aussi la période où l'on constate le plus grand nombre de manifestations de première invasion.

Il y a tout d'abord une première augmentation du nombre des cas au début des chaleurs (mai et juin). Puis au moment des fatigues, pendant les mois les plus chauds et les plus pénibles, il y a une recrudescence maxima. C'est l'époque où le paludisme sévit lourdement sur les effectifs européens. Par contre, les premiers froids semblent favoriser les récidives chez les individus déjà impaludés, ou insuffisamment traités. Il n'est pas sans intérêt de faire ces constatations au point de vue de la pathologie générale. Ce sont elles, en effet, qui permettent d'indiquer les limites utiles pour appliquer la quinothérapie préventive. Il est nécessaire de la commencer à l'époque où les anophèles arrivent à leur complet développement, et il est inutile de la prolonger après l'apparition des premiers froids. Nous croyons que cette remarque a bien quelque valeur, étant donné la consommation de quinine imposée par cette méthode de prophylaxie, et le prix actuel de ce médicament.

2° *Lieux.* — Si, actuellement, il n'y a pas au Maroc oriental de localité spécialement palustre, il n'en est pas moins vrai qu'on ne contracte pas la maladie indifféremment dans un point ou un autre. Cette remarque à faire dans l'espace est également vrai dans le temps. Et les conditions d'impaludisation d'une même région varient suivant les années pour des rai-

sons nombreuses dont quelques-unes nous paraissent intéressantes à mettre en lumière.

Au premier rang de celles-ci, l'on retrouve tout d'abord ces mêmes conditions générales qui exercent une influence sur le développement des anophèles. Il suffit d'une séguia mal surveillée, pour créer un foyer épidémique. Il suffit d'une année pluvieuse pour amener l'éclosion d'un nombre considérable de mous tiques ; tandis qu'une année de sécheresse s'oppose efficacement au développement des anophèles.

Pourtant d'une façon générale, l'on peut dire que l'histoire d'un poste, au point de vue du paludisme, se présente schématiquement de la façon suivante.

Au moment de la création, les travaux sont faits rapidement et avec des moyens de fortune. Le plus souvent ils exigent un effort physique assez considérable et continu. Et les travaux de terrassement, que l'on doit entreprendre, créent malheureusement trop souvent des petites cavités où les eaux se ramassent, pour créer des foyers de pullulation pour le moustique. Tout cela se passe en pleine saison chaude et il en résulte que d'emblée les cas de paludisme sont fréquents. Puis l'on s'installe mieux, l'on défriche, l'on canalise, et le sol est mis en culture. En un mot on lutte contre le paludisme et celui-ci regresse progressivement. Sans doute, il peut y avoir des à-coups, suivant les années, mais l'amélioration suit dans l'ensemble une marche continue.

L'exemple le plus frappant que nous puissions donner à l'appui de ce qui précède, et sans aucun doute l'histoire du centre de Berkane.

Ce poste se trouve situé dans la plaine des Triffas, au milieu d'une région riche mais humide, au moins pour le Maroc, parfois même marécageuse pour les terrains qui bordent la Moulouya.

Les premières années de l'occupation, l'endémo-épidémie fut telle qu'on songea à évacuer le poste, et même encore aujourd'hui, dans l'esprit de bien des

gens, ce poste a conservé sa mauvaise réputation. Mais bientôt on organisa la lutte contre le paludisme, l'on planta et la maladie regressa rapidement. Pendant l'année 1917, il y eut seulement à Berkane 2 ou 3 cas de première invasion.

Ce qui a été fait à Berkane, fut fait ailleurs : la lutte contre le paludisme, conduite scientifiquement et méthodiquement, aboutit forcément à d'excellents résultats. Et cela est surtout vrai pour un pays comme le Maroc, où l'on opère dans des conditions très favorables, *grâce à la faible densité anophèlienne et à la rareté des gîtes à moustiques.*

D. Résultats. — Les faits, du reste, sont venus à l'appui de la théorie. Et si l'on consulte les statistiques des années 1918 à 1918, l'on constate une amélioration constante.

En 1913, les troupes d'occupation appartiennent à l'armée active, qui est jeune et bien entraînée. Aussi, les conditions cosmiques ayant peut-être été plus favorables, la morbidité palustre fut-elle de 4, 50 0/0 et la mortalité de 0, 05 0/0.

En 1914, les conditions se présentent d'une façon toute différente. D'une part, les opérations autour de Taja amènent la création de nombreux postes, dans des conditions générales mauvaises. D'autre part, la guerre a nécessité le remplacement des troupes actives par des bataillons territoriaux, au gros de l'été, pendant la saison dangereuse, et cela dans des conditions de rapidité et d'imprévu particulièrement défavorables. La plupart de ces hommes passèrent ainsi brusquement de la vie civile et d'un pays tempéré dans un pays brûlant, en proie aux fatigues et aux exigences de la vie militaire. C'est pour ces deux raisons fondamentales, nous semble-t-il, que la morbidité est passée à 9, 6 0/0 et la mortalité à 0, 5 0/0.

En 1915, la situation change déjà. Les opérations militaires furent moins actives, l'installation améliorée

et les hommes s'électionnés par la force des choses. Aussi, la morbidité est-elle revenue à 7, 52 0/0 et la mortalité à 0, 06 0/0.

En 1916, l'amélioration se poursuit : la morbidité n'est plus que de 4, 76 0/0 et la mortalité de 0, 03 0/0.

En 1917, il y eut une légère augmentation : la morbidité fut de 6, 06 0/0 et la mortalité de 0, 02 0/0. Ce fait paraît s'expliquer par les deux raisons suivantes : d'une part, les pluies du printemps, plus abondantes et plus tardives, ont favorisé le développement des anophèles ; d'autre part, les opérations militaires furent plus actives que les années précédentes. En particulier, de nouveaux postes furent installés, et c'est précisément dans ceux-ci qu'on a noté le plus grand nombre de cas de premiere invasion.

Il serait d'ailleurs facile de pousser cette étude statistique plus à fond. Et, si au lieu de considérer les chiffres globaux par année, l'on étudiait le pourcentage par mois dans chaque poste, l'on retrouverait les mêmes influences sur les courbes de morbidité et de mortalité : humidité, travaux de construction, opérations militaires. Mais il nous semble que les chiffres globaux que nous avons donnés sont assez démonstratifs, pour qu'il ne soit point nécessaire d'entrer dans de plus amples détails.

Une étude de pure statistique serait d'ailleurs fastidieuse. Nous ne voulons retenir des chiffres, que nous avons pu recueillir, que des données d'une portée générale. Et ils suffisent à démontrer que la prophylaxie, entreprise de façon méthodique, conduit à des résultats certains.

E. Particularités. — Quelques points sont encore intéressants à considérer : 1° Tout d'abord l'immunité absolue ou presque dont jouit la race noire vis-à-vis du paludisme, et dont l'existence de troupes sénégalaises au Maroc a donné de nouvelles preuves. Et cela, sans que l'on puisse donner d'explications vraiment

scientifiques. Certains auteurs ont prétendu que cette immunité était acquise et consécutive à de nombreuses atteintes pendant l'enfance : les petits nègres ont été souvent trouvés porteurs de germes. Cette explication est plausible, mais ne cadre pas beaucoup avec ce que nous savons de l'immunisation partielle et temporaire conférée par le paludisme.

C'est au contraire une sensibilité plus grande ou une aptitude à faire des formes ou des complications de plus en plus sévères, que présentent les vieux paludéens, en l'espèce, les soldats de troupes coloniales impaludés avant leur arrivée au Maroc. On peut invoquer, il est vrai, des tares acquises : l'alcoolisme, la syphilis, un âge plus avancé. Mais il n'en reste pas moins vrai que des gens, antérieurement impaludés et soumis à de nouvelles causes de contagion, ont fait dans l'ensemble des atteintes plus fréquentes et plus graves que d'autres impaludés pour la première fois. Il est toujours possible, du reste, qu'il s'agisse non d'une nouvelle atteinte mais d'une rechute d'un virus plus tenace ou plus énergique.

2° Il y a lieu ensuite de signaler l'existence d'un réservoir constant d'hématozoaires dans la population indigène. Sur elle, l'on n'a presque pas de contrôle, même dans les villes où elle est sédentaire, et à plus forte raison dans le bled, quand elle est nomade. Evidemment, tant qu'il y aura un nombre considérable d'individus sur lesquels les anophèles pourront faire provision de virus, le paludisme ne pourra pas être vaincu. Il ne faudrait pourtant pas s'exagérer l'importance de ce facteur. Malgré son existence, l'ensemble des mesures prophylactiques et hygiéniques se montre constamment efficace envers la partie intelligente et raisonnable de la population, pour laquelle les préceptes antipalustres sont non seulement des préceptes, mais aussi et surtout des règles de conduite et d'action.

Nous terminerons cet exposé de notes épidémiologiques en faisant encore remarquer que la faible densité

anophélienne du Maroc oriental, jointe aux conditions climatologiques générales, donne naissance à un paludisme à manifestations bénignes. Sur lui, les moyens hygiéniques et prophylactiques dont nous disposons ont une influence nettement favorable. Nous avons trouvé des preuves de cette assertion dans la statistique ; la clinique va nous en fournir de nouvelles.

CHAPITRE III

Notes cliniques

Il nous paraît utile de rappeler encore une fois ce que nous disions au début de ce travail. Nous n'avons pas l'intention, ni les moyens, de faire une étude générale de la maladie, mais seulement de signaler ce qu'il y a de particulier dans les formes observées au Maroc oriental.

Il est pourtant nécessaire de redire en quelques mots les données fondamentales de la biologie générale et les conditions de développement de l'Hématozoaire. Nous pourrons y trouver, en effet, des notions importantes à connaître, tant au point de vue de l'explication de certains phénomènes cliniques qu'au point de vue de l'indication des moyens et des moments thérapeutiques.

Sans entrer dans les détails inutiles sur la lutte entre les conceptions unicistes, dualistes, etc. (parasites pigmentés ou non de Manneberg, dans la forme pernicieuse), discussion qui sortirait du cadre surtout pratique de ce travail, l'on peut admettre, pour la commodité de la description, trois sortes de parasites. Qu'ils viennent ou non de la même origine, qu'ils se transforment ou non les uns dans les autres, ils correspondent à trois grands types donnant naissance à trois types cliniques différents.

1° Forme tierce bénigne à *plasmodium vivax* ;

2° Forme quarte à *plasmodium malariae* ;

3° Forme tierce maligne ou tropicale à *plasmodium falciparum.*

On a donné naturellement à ces parasites de nombreux synonymes. Nous avons choisi les termes les plus usités, laissant aux Traités de Parasitologie le soin d'énumérer les autres. Chemin faisant, nous verrons les différences morphologiques de ces hématozoaires, qui nous permettent d'en faire le diagnostic au microscope et nous n'étudierons maintenant que les conditions communes de leur développement qui se poursuivent, dans tous les cas, suivant les mêmes lois de biologie générale. Ce sont des faits déjà bien connus, mais dont quelques détails ont pu changer d'aspect, notamment depuis que l'on a étudié de plus près le parasite en le cultivant expérimentalement. L'on a réussi, en effet, en milieu approprié, à réaliser une véritable culture d'hématozoaires, puisque dans des conditions favorables, des repiquages ont pu être faits avec succès : c'est la technique de Bass.

I) Le sang retiré aseptiquement par ponction veineuse, de préférence en période apyrétique, est d'abord défibriné, puis débarrassé de ses lencocytes par centrifugation. Les lencocytes, en effet, se montrent nocifs pour les hématozoaires et ne me permettent pas plus d'une génération. Puis, il est bon de l'inactiver par un séjour d'une heure dans une étuve à 45° ; ensuite, on l'additionne d'une solution de dextrose ou de maltose à 50 0/0 à raison de 0,1 à 0,2 pour 8 à 10 cc de sang ; quelques auteurs ajoutent encore un peu de liquide d'ascite. Il faut une colonne de sang de 5 cmc de hauteur au moins, de façon à ce que, lorsque la sédimentation se produit, une couche de sérum suffisante puisse séparer les hématies de l'air. On a réalisé également une certaine anaérobiose en plaçant le tube à culture, choisi petit, dans un tube plus grand (tube à pomme de terre étranglée à sa partie inférieure) renfermant quelques centimètres cubes d'un mélange, à parties égales, d'acide pyrogallique et de solution forte de soude caustique. Le tout est mis à l'étuve à 40° ou seulement 37° ou 38° si le sang a été inactivé. D'une façon générale,

plus la température est élevée plus les générations de parasites sont rapides.

A 37°, le *plasmodium* vivax donne son cycle complet en plus de 48 heures ; à 40°, exactement en 48 heures ; à 41°, en 32 heures. Le *plasmodium falciparum* pousse beaucoup plus facilement et régulièrement en 40 à 48 heures à 37° ; en 30 heures, à 40° ou 41°. Le *plasmodium malariae* pousse exceptionnellement : la majorité des auteurs ont obtenu une génération, quelquefois deux ou trois ; très rarement des repiquages ont été faits. Il s'agit donc le plus souvent, bien plus d'un milieu d'enrichissement que d'une culture vraie. On a toujours constaté les caractères spécifiques constants, quoique avec quelques variantes pour les *plasmodium* vivax et *falciparum*. Il semblerait y avoir-là un argument contre les unicistes. Enfin, détail intéressant, toutes les phases de développement, sauf la sporulation (et encore le mérozoïte se hâte-t-il de se fixer sur un globule rouge), se font à l'intérieur des hématies. Un contact, *in vitro*, avec du sérum humain, suffit en quelques minutes à le tuer. Aussi certains auteurs ont-ils pensé que la quinine pourrait n'agir qu'en permettant le contact du sérum avec l'hématozoaire, le tissu du globule rouge étant de la sorte rendu perméable. On a ainsi mis en évidence une série de caractères des divers stades successifs de l'hématozoaire qui, dans l'organisme humain, se passent en partie dans les organes profonds et échappent à notre examen.

II) D'autre part, on sait que l'hématozoaire a deux sortes de vies bien tranchées. Une phase sexnée chez l'anophèle et dont nous ne nous occuperons pas ; une phase asexnée chez l'homme, qui cause les diverses manifestations du paludisme. Cette dernière seule nous intéresse.

Un anophèle infecté pique un individu. On admettait autrefois qu'après quinze jours d'incubation environ, l'infecté faisait ses premiers accidents. La conception actuelle a un peu changé. De même que pour la

plupart des maladies infectieuses, on admet qu'un individu sain peut recéler des germes de maladie, de même pour le paludisme un individu piqué peut, sans faire au moins immédiatement de manifestations franches, être porteur de certaines formes d'hématozoaires. Entre la piqûre infectante et l'apparition clinique de la maladie, peut donc s'écouler un temps extrêmement variable. Les propriétés humorales qu'on a pu mettre en évidence font que dans certains cas l'organisme possède ou acquiert le pouvoir de se défendre contre le parasite. Celui-ci à son tour réagit, et comme on a à faire à un organisme infiniment plus différencié qu'une simple cellule microbienne, sa réaction est aussi plus parfaite. Elle se traduit par l'existence, d'emblée, de formes dites de résistance, qui n'apparaissent d'ordinaire qu'au bout d'un certain temps chez les autres paludéens. Ce sont les *gamètes*.

Que la résistance générale de l'individu vienne, pour une cause quelconque et souvent encore ignorée, à fléchir, le gamète se réveille et par parthénogenèse reproduit les formes jeunes et actives de l'hématozoaire. Ce phénomène de parthénogenèse ou schizogonie des gamètes est extrêmement difficile à constater. Mais des observateurs patients et heureux ont pu le mettre en évidence sur des frottis faits la veille ou l'avant-veille d'une rechute (Grassi-Pittaluga-Abrami cités par Garin). Cette cause de fléchissement de la résistance générale est souvent facile à reconnaître : fatigue musculaire, insolation, alcool, blessure ou intervention chirurgicale (paludisme chirurgical de l'armée d'Orient), vaccination antityphoïdique.

Un individu piqué peut donc ne pas faire de suite de la fièvre, mais rester longtemps, on ne saurait dire combien, en puissance de paludisme. Cet individu reste néanmoins contagieux pour la collectivité, puisque dans son sang le moustique peut puiser les formes parasitologiques qui lui conviennent pour leur donner en-

suite le caractère contagieux et inoculable pour un autre homme.

Telle est la notion extrêmement *importante des porteurs sains de germes paludéens.*

Prenons maintenant le deuxième cas. L'individu piqué fait de suite du paludisme clinique. Inoculé sous forme de sporozoïte, terme ultime de son développement chez le moustique, l'hématozoaire gagne le globule rouge humain où il va se transformer et se développer, en passant par les stades successifs de schizontes, d'amibule, d'amide et de corps en rosace.

A ce moment, chacun des éléments nuclées qui constitue la rosace devient libre dans le sang par suite de la rupture de la rosace. Le mérozoïte ainsi formé se porte sur le globule rouge et le cycle recommence.

Et il en est ainsi jusqu'à ce que par suite de la thérapeutique ou de l'immunisation progressive de l'organisme contre ces formes jeunes, l'hématozoaire soit obligé, pour sauvegarder son existence ultérieure, de donner des formes de résistance ou gamètes.

Une fois ingérées par le moustique suceur, ces formes sont destinées à reproduire le cycle sexné. Mais, d'autre part, sans sortir du sang humain et sous des influences variables elles peuvent, comme nous l'avons vu, donner naissance par parthénogenèse à de nouvelles générations de schizontes, d'amibes ou de corps en rosace. Ce sont donc bien ces gamètes qui constituent véritablement le germe des recherches à venir. Ces gamètes peuvent être mâles ou femelles, micro ou macragamètes. Ainsi donc, chez le moustique il y a reproduction sexuée ; chez l'homme reproduction asexuée par schizogonie et reproduction par parthénogenèse des éléments sexués. Ces différents phénomènes se suivent à intervalles réguliers et à peu près uniformes. Et c'est le temps écoulé entre eux qui donne l'explication de la plupart des manifestations cliniques du paludisme.

Le *plasmodium* vivax met, pour se reproduire par schizogonie, 48 heures ; le *plasmodium falciparum*, 24 à

30 heures. Il faudrait, d'après Thomson, 10 à 15 jours pour former un gamète en croissant du *plasmodium falciparum*. Le *plasmodium malariæ* (par schizogonie) met 72 heures pour se reproduire.

Jusqu'à présent, nous avons raisonné comme s'il y avait lieu de ne s'occuper que d'une seule génération de parasites. Mais la plupart du temps, en réalité, un seul moustique suffit pour inoculer par sa piqûre de nombreux sporozoïtes, et un même malade peut être piqué à plusieurs reprises. Si bien que dans l'organisme, au moins tant qu'il n'a pas encore appris à se défendre, il peut exister des générations nombreuses de parasites qui peuvent évoluer pour leur propre compte. La combinaison de ces évolutions parasitologiques servant à réaliser toutes sortes de combinaisons cliniques.

III) Où se passent ces phénomènes ? Quelques-uns sont facilement observables dans le sang périphérique circulant : par exemple, l'évolution du *plasmodium* vivax. D'autres, au contraire, n'ont lieu que dans les organes profonds : foie, rate, moelle osseuse. La parthénogenèse est de ceux-ci et exige, pour être vue, tout un concours de circonstances.

IV) La présence et la transformation de l'hématozoaire amène dans l'organisme la production d'un certain nombre de substances ou de propriétés qui expliquent, à leur tour, l'apparition d'autres phénomènes.

a) C'est tout d'abord l'altération et la diminution du nombre des hématies, avec anémie consentive ; elle est bien connue. Le nombre des globules rouges peut descendre à 500.000 ; mais habituellement il oscille autour du chiffre de 2.500.000. Le taux des polynucléaires descend à 45 ou 50 0/0, tandis que celui des mononucléaires monte à 40 ou 50 0/0 ; le nombre total des leucocytes variant de 3 à 6.000. L'anémie, d'après Paisseau et Lemaire, est en somme à type non chlorotique, avec leucopénie, mais il peut exister des

formes pseudo-lencémiques, plastiques, métaplastiques ou embryonnaires.

Nous avons eu à soigner à la période ultime, puisque le malade est mort d'hémorragies, une anémie grave d'origine paludéenne avec hypertrophie splénique énorme. Les examens de sang avaient donné les résultats suivants :

1er Séjour : Juillet 1917.	Hématies = 2.046.000. Valeur globulaire = 0,40. Résistance globulaire normale. Hémolyse oscillant autour de 3,5 pour 1000. Quelques hématies nuclées. Quelques hématies géantes et quelques myclocytes. Formule lencocytaire : polynucléaires = 57. — mononucléaire = 15. — lymphocytes = 28.
2e Séjour : Avril 1918.	Hématies = 1.364.000. Valeur globulaire = 0.68. Résistance globulaire augmentée. Hémolyse débutant à 2,5 et complète à 1,5. Quelques hématies géantes. Formule lencocytaire : polynucléaire = 88. Grands mononucléaires = 0. Moyens mononucléaires = 2. Lymphocytes = 10. Pas de myclocytes.

b) Le sérum paludéen acquiert, d'autre part, assez rapidement des propriétés schizontolytiques. Temporaires tout d'abord, elles se bornent à causer la fin de l'accès paludéen et la disparition des schizontes du sang périphérique. Puis bientôt définitives, elles empêchent la formation de schizontes et déterminent l'apparition de gamètes. Certains sérums (porteurs sains de germes) doivent posséder cette propriété spontanément. Ce pouvoir doit également disparaître à un moment donné pour permettre la parthénogenèse et la réapparition des formes jeunes (Abrami-Senevet-P.

Carnot). Ce dernier auteur a montré également, *in vitro*, que les extraits spléniques et lencocytaires ont une action destructive très marquée sur les schizontes. Et parmi les lencocytes, c'est surtout aux grands mononucléaires qu'appartiendrait cette propriété. De là, l'explication de l'apparition constante et de la persistance de la mononucléose à un taux assez élevé dans la plupart des formes du paludisme.

Il serait sans doute intéressant de rechercher systématiquement et à longue échéance, l'existence de cette mononucléose et de ses variations, dans leurs rapports avec le maintien de l'immunité et la réapparition des rechutes.

Thomson, se basant sur des constatations cliniques et expérimentales, pense que la sporulation d'un grand nombre de schizontes correspondant à accès avec fièvre, provoque de la lencopénie. La sporulation d'un petit nombre, insuffisante à provoquer un accès, donnerait au contraire de la lencocytose et spécialement de la mononucléose. Il y aurait donc une alternance régulière des parasites et des lencocytes, en somme une véritable courbe superposable à la courbe thermique. Ces variations de nombre persisteraient longtemps après la période fébrile, et on pourrait peut-être retrouver, par des examens répétés en séries, un témoin de la persistance de générations d'hématozoaires, incapables par eux-mêmes de provoquer un accès, mais indiquant néanmoins que le malade n'est pas complètement guéri.

c) L'on a aussi étudié l'existence d'une sensibilatrice spécifique par la réaction de fixation du complément. Dans le paludisme expérimental des oiseaux, l'on n'est pas arrivé à mettre en évidence une sensibilisatrice spécifique en se servant, comme antigène, d'un extrait aqueux d'hématies fortement parasitées (Moldovan : Ueber die immunitats verhaltuisse bei der Vogel malaria. Centralblatt für bactériologie, août 1913. Article

cité par le *Bulletin de l'Institut Pasteur* de 1913, page 409).

Chez l'homme, cette recherche n'a pas encore été faite à notre connaissance, avec un antigène spécifique extrait du foie ou de la rate d'un paludéen et l'on ne peut, *à priori*, la juger dénuée de tout intérêt.

A défaut de cet antigène spécifique, on a pratiqué la technique classique de la réaction de Wasserman avec un antigène syphilitique. Souvent on a trouvé la réaction positive chez les paludéens, surtout chez ceux porteurs d'hématozoaires et dont le sang avait été prélevé en période fébrile. Mais il ne semble pas qu'on soit autorisé par là à considérer le Wasserman comme assez régulièrement positif dans le paludisme, pour être dépossédé de sa valeur spécifique dans la syphilis. Le mécanisme est encore trop plein d'inconnus à élucider pour qu'on puisse trancher la chose à la légère d'une façon prématurée.

d) Enfin, la résistance globulaire a été trouvée augmentée par les uns (Netter) pendant les accès, et cela d'autant plus que cet accès était plus sévère. Cette remarque s'applique aux formes à *falciparum* plus qu'aux formes à *plasmodium* vivax, et d'autre part, beaucoup plus chez des sujets neufs, ayant leur première atteinte, que chez les vieux impaludés. La quinothérapie renforcerait l'hyperrésistance globulaire et en prolongerait la durée ; mais cette action s'épuise rapidement. D'autres auteurs ne sont pas arrivés à des conclusions identiques. Garin et Girard décrivent une résistance légèrement diminuée pendant les accès, normale pendant l'apyrexie. Etienne May a trouvé une fragilité globulaire constante. L'hyperrésistance légère de l'accès ne serait qu'un phénomène secondaire à la destruction globulaire. Cette fragilité est du reste assez modérée. Elle passe souvent inaperçue et exige, pour être constatée, des méthodes de recherche très sensibles, ce qui explique les divergences d'opinion des auteurs. Il y au-

rait en même temps une rénovation sanguine constante, si bien qu'il existe des globules jeunes très résistants en petit nombre, d'autres au contraire qui le sont beaucoup moins et qui sont plus âgés.

De toute cette discussion, retenons ces deux faits de la fragilité globulaire générale et de l'hyperrésistance globulaire temporaire ou partielle conférée notamment par la quinine.

L'ensemble de ces notions de parasitologie et de sérologie paludéenne était intéressant à grouper et à rappeler. Ils viendront à notre aide chemin faisant en fournissant une base sérieuse à l'explication de divers phénomènes ou à l'application de tels procédés thérapeutiques.

Comme nous l'avons dit, on divise habituellement le paludisme en trois grandes formes, distinctes à la fois par leur allure clinique et parasitologique : tierce, quarte et quotidienne. Les différences qui existent entre leurs parasites propres seront étudiées à propos de chaque forme.

Au point de vue clinique, le nom seul au premier abord laisse préjuger de leurs caractères fondamentaux. Et la fièvre quarte, tierce, bénigne, tierce maligne ou continue semblent avoir entre elles des différences radicalement assez profondes pour ne jamais être confondues en pratique.

Mais dans la réalité, il n'en est pas toujours de même. L'existence de nombreuses générations de parasites rend souvent inextricable la marche de la température. L'accès devient quotidien, bi-quotidien ou au contraire s'espace de 7 à 12 et même 15 jours. Ou bien encore, c'est le parasite de la tierce bénigne qui revêt une virulence inaccoutumée, et des accès parasitologiquement bénins deviennent cliniquement malins. Les appellations cliniques sont donc souvent en défaut. Et il y aurait avantage, à notre avis, à s'inspirer plutôt du caractère parasitologique pour distinguer du paludisme à *plasmodium* vivax, *falciparum* ou *malariae*, sans pré-

juger de leur allure clinique souvent variable. Mais pour cela le microscope est absolument nécessaire au médecin qui s'occupe de paludisme. D'abord, pour éviter des erreurs de diagnostic comme d'abord de prendre pour du paludisme une maladie qui n'en est pas. C'est une erreur fréquente dans un pays palustre où l'on voit cette maladie partout et où la quinine guérit souvent trop facilement, bien en dehors de son pouvoir spécifique. Ce serait également une faute de ne pas dépister le paludisme là où il se cache sous une forme anormale : erreur plus préjudiciable au malade qu'elle empêche de bénéficier d'un traitement énergique et opportun. Le microscope est encore indispensable pour suivre les effets du traitement, constater ou non la persistance de formes jeunes, de formes de résistance ; prévoir l'apparition d'une rechute et voir si un malade n'est plus contagieux. Cet examen microscopique est du reste simple, facile et à la portée de tous. Après fixation à l'alcool-éther du sang étalé, nous nous sommes le plus souvent servi de *thionine phéniquée*. Les détails structuraux du parasite ne sont pas aussi bien différenciés qu'avec les méthodes de Giemsa-Laveron-Tribondeau ou par le bleu boraté, le noyau notamment du parasite ne se voit à peu près pas, aussi s'agit-il d'une coloration rapide de diagnostic, et non d'une méthode d'examen de détail. Le gros avantage est la rapidité et la simplicité. Une demi-minute de coloration montre bien suffisamment les hématies en bleu vert, les lencocytes en bleu pâle avec un noyau bleu foncé, les hématozoaires en violet pourpre avec des granulations violet noir. Il suffit d'un peu d'habitude pour ne plus faire aucune erreur d'interprétation.

On s'est servi du microscope enfin pour compter les parasites, soit d'une façon relative par champ microscopique, ce qui est en pratique suffisant ; soit d'une façon absolue avec l'hématimètre ; soit encore par rapport au nombre de lencocytes à déterminer ensuite. Certains auteurs considèrent comme inquiétants les

cas où les parasites dépassent 200.000 par millimètre cube, soit 1 sur 20 à 25 hématies. Il faut alors craindre les accès pernicieux, soit par oblitération des capillaires cérébraux par les corps parasitaires, soit par la mise en liberté de quantités de toxine.

C'est donc à la lumière de la parasitologie et de la pathologie générale et sous le contrôle constant du microscope que nous allons étudier les caractères respectifs des formes à *plasmodium* vivax, à *plasmodium malariae* et à *plasmodium falciparum.*

I. *Formes à plasmodium malariae ou fièvre quarte.* — Cette forme est exceptionnelle au Maroc. Il y a des années où elle n'est pas signalée. Nous en avons observé deux cas (mars et mai 1917). Dans l'un, il s'agissait d'une forme quarte typique ; dans l'autre, il s'agissait d'une double quarte, réalisée par deux générations de parasites, évoluant pour leur propre compte. La quinine donnée à faible dose (au-dessous de 2 gr.) en eut raison facilement. Le diagnostic bactériologique en est facile : le parasite se trouvant en abondance dans le sang périphérique et le plus souvent à des stades évolutifs différents. Le schizonte est d'abord annulaire, puis allongé en forme de poire, la rosace ne comprend que 5 à 12 mérozoïtes (marguerite) au lieu de la mûre du *plasmodium* vivax. Enfin, les grains de pigments sont peu abondants, mais volumineux et très colorés. L'hématie parasitée est normale et peu augmentée de volume.

II. *Formes à plasmodium vivax : tierce bénigne.* — C'est la forme la plus généralement observée au Maroc. En 1917, elle se retrouve dans 62 0/0 des examens de sang fait au Laboratoire d'Oudjda. C'est le *plasmodium* vivax qu'on trouve presque exclusivement en hiver et au printemps. Avec les chaleurs, le *plasmodium falciparum* fait son apparition ; il domine pendant la saison chaude et disparaît avec le retour des premiers froids.

C'est la division bien tranchée au Maroc comme ailleurs entre les fièvres hiverno-vernales et estivo-automnales.

Peut-on trouver là un argument en faveur de l'unicité ou du dualisme des deux parasites. La question est délicate à résoudre et les arguments peuvent se retourner dans les deux sens.

Un auteur américain, W. King, expérimentant la résistance au froid de l'hématozoaire, chez l'anophèle *quadrimaculatus*, a vu que les plasmodes des deux espèces survivaient après des températures assez basses (jusqu'à 1° pendant 24 heures pour le vivax) et redonnaient des sporozoïtes lorsque le moustique se retrouvait dans des conditions de température favorables.

Il y a sans doute un réel intérêt à savoir qu'un anophèle, infecté en automne, peut rester en puissance de contagion pendant l'hiver et redevenir virulent avec les premières chaleurs. Mais l'on peut aussi trouver, dans cette constatation, un argument en faveur de la dualité des deux parasites qui ne se transforment donc pas forcément l'un dans l'autre, suivant les saisons.

Ces considérations de King ne sont du reste pas adoptées par tous les auteurs. Certains ont trouvé, au contraire, que les sporozoïtes s'éliminent rapidement par les glandes salivaires du moustique ou dégénèrent dans son organisme (Roubaud). Mitzmain a vu que, après 15 à 20 jours en moyenne, le moustique s'est débarrassé de tous ses sporozoïtes, utilisant également pour cela la voie rectale. Une température basse prévient le développement des sporozoïtes chez les moustiques, maintenus en hibernation.

On voit du reste des malades, impaludés en été au *falciparum*, continuer en hiver et au printemps à faire des rechutes avec le même parasite, et inversement, l'on voit aussi un même malade être porteur des deux à la fois.

Disons, enfin, que le genre anophèle passe pour transmettre surtout le *plasmodium* vivax ; le genre *myzomyfacies* le *falciparum*. Il pourrait y avoir là au

moins une explication de l'alternance saisonnière des deux parasites.

Roubaux et Marchoux (*Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, 13 février 1918) pensent que l'action de la chaleur sur le développement du parasite et sa rapidité plus ou moins grande de développement, peuvent servir à expliquer cette alternance. Le *plasmodium* vivax se développerait plus vite (en 15 jours autour de 17°) chez le moustique que le *plasmodium falciparum* qui mettrait 20 jours et apparaîtrait ainsi plus tard. Comme on le voit, cette question n'est pas encore tranchée.

Le diagnostic microscopique de l'affection est facile à faire. En effet, le *plasmodium* vivax se trouve dans 80 0/0 des cas dans le sang circulant. On le reconnaîtra aux caractères suivants : Les hématies parasitées sont hypertrophiées et décolorées et souvent elles renferment des petites granulations dites de Schuffner. Les schizontes sont surtout ovoïdes ou annulaires, jamais piriformes. Les amibes sont nombreuses, polymorphes, arrondies ou plus ou moins contournées. Les rosaces sont volumineuses, en forme de mûres (16 à 20 mérozoïtes) ; les gamètes sont arrondies, plus volumineuses que les hématies normales. Enfin, la plupart du temps, le microscope montre sur une même lame des éléments à des stades très divers. Le schizonte évolue en 48 heures.

Distinguons, au point de vue clinique, les cas de première invasion et les rechutes ou récidives.

A. *Cas de première invasion.* — Ils sont, en effet, remarquables par un ensemble de symptômes spéciaux, qu'ont mis en évidence les auteurs du *Paludisme Macédonien*. Ils passent souvent inaperçus du reste dans le milieu militaire ; tantôt c'est que le peu de gravité ne nécessite pas l'hospitalisation, tantôt c'est que celle-ci a lieu dans une infirmerie de poste où les moyens précis de diagnostic font défaut ; ou bien enfin, c'est qu'on ne

pense pas au paludisme. Mais il est rare qu'un interrogatoire serré ne reconstitue pas cette période et il arrive également parfois de pouvoir la constater. Il faut reconnaître toutefois, surtout pour les formes bénignes observées ici, que le malade peut également entrer d'emblée dans la période de fièvre disciplinée, sans passer par les phénomènes qui constituent chez d'autres la première invasion.

Ces phénomènes de première invasion sont généralement des symptômes d'embarras gastrique. Il y a de la courbature, des céphalées, la langue est sale, la température en plateau ou à oscillations journalières, la rate est grosse et parfois même il existe des taches rosées. Nous nous rappelons personnellement deux cas où la clinique aurait pu parfaitement se contenter du diagnostic d'embarras gastrique fébrile et où le microscope montra du *plasmodium* vivax.

Si l'on se contente de penser au paludisme, seulement en présence d'une fièvre intermittente très nette, on risque fort de laisser passer inaperçus ces cas de première invasion.

Il nous semble qu'une explication peut être donnée du caractère particulier de ces symptômes. On peut admettre une quantité variable de parasites inoculés par une ou plusieurs piqûres de moustiques. Des générations nombreuses de parasites sont donc inoculées d'un seul coup, dans un organisme non adapté, et il n'est pas illogique de supposer qu'avec une quantité suffisante de parasites on a toujours des corps en rosace en état de rupture et des toxines en circulation. Puis, l'organisme apprend à se défendre, les réactions humorales apparaissent et forcent l'hématozoaire à une évolution plus disciplinée. L'influence thérapeutique s'ajoute encore naturellement plus puissante et plus rapide à la défense spontanée de l'organisme.

Le véritable intérêt qu'il y a, à bien dépister cette période de première invasion, c'est qu'à ce moment les espoirs thérapeutiques les plus efficaces sont légitime-

ment permis avant l'apparition des gamètes, germes des rechutes à venir et des contagions possibles.

B. *Rechutes ou récidives.* — Une fois les phénomènes de première invasion passés, la maladie se discipline pour ainsi dire et va prendre ses caractères plus réguliers de fièvre intermittente. Mais la réaction varie avec les individus. Tantôt l'hématozoaire ne donne qu'une génération à la fois, tantôt deux ou trois, parfois aussi il ne se développera plus que par parthénogenèse. Et cela vraisemblablement, en raison de réactions humorales qui nous échappent encore, mais qui existent certainement.

Les lois de la pathologie générale s'appliquent aussi au paludisme qui, pour être causé par un parasite plus parfait qu'une simple bactérie, n'en est pas moins une véritable maladie infectieuse. Contre cette maladie, les processus de défense de l'organisme sont identiques, au moins dans leur essence et dans leur principe.

Certains auteurs ont distingué une période de rechute du paludisme primaire et le paludisme secondaire. D'autres auteurs vont même jusqu'à distinguer, par analogie avec d'autres infections à protozoaires, la syphilis en particulier, un *paludisme tertiaire*, que caractériseraient l'infection plus profonde et plus difficilement curable et les lésions viscérales. Nous ne croyons pas nécessaire de pousser aussi loin ce rapprochement et d'adopter cette division que ne semble pas justifier la clinique ; les processus généraux, l'immunité par exemple et l'évolution des symptômes comme des lésions ont trop de différences pour permettre d'établir des analogies poussées aussi loin et auxquelles ne s'attache pas grand intérêt pratique.

En ce qui concerne les rechutes du paludisme primaire et le paludisme secondaire, nous n'avons guère trouvé au Maroc de différence essentielle entre les malades, une fois la première invasion passée et suivant la distance qui les en sépare ; souvent même, il est

bien difficile sinon impossible de dire s'il s'agit d'une rechute ou d'une récidive par inoculation. Il n'y a du reste à cela qu'un intérêt théorique. Le fait subsiste qu'à sa première atteinte l'impaludé réagit d'une certaine façon, puis qu'une sorte d'immunisation partielle s'établit. Ensuite, dans le cas d'une deuxième atteinte (rechute ou récidive), ces symptômes de première invasion ne se répètent pas, du moins avec la même intensité, et le malade entre d'emblée dans la période de fièvre rémittente.

Les malades observés par nous à cette période de rechute ou récidive ont présenté les courbes de température les plus variables. Accès quotidiens, accès tierces typiques, plus rarement accès septanes ou biseptanes ; jamais de fièvre rémittente.

Dans le premier cas, la courbe s'explique par deux générations d'hématozoaires pour les accès quotidiens, et par une seule pour les accès tierces. Pour ce qui est des accès septanes ou biseptanes, le temps écoulé ne correspond plus à l'évolution schizogonique régulière. Nous pensons qu'on peut faire intervenir, comme mode de reproduction, la parthénogenèse des gamètes. Chez certains individus, le mode de développement ordinaire devient impossible et la parthénogenèse est seule permise. L'accès est alors produit par la rupture parthénogénétique du gamète dont les éléments mis en liberté, au lieu de donner un cycle schizogonique régulier, reproduisent directement des gamètes. Pourquoi ? Nous n'en savons rien, mais il est probable qu'on en trouvera l'explication dans l'étude encore à faire des réactions humorales. Quoi que nous n'ayons pu constater la réalisation microscopique du phénomène, nous proposons cette hypothèse pour expliquer certains accès revenant à des dates régulières et ne correspondant plus à l'évolution régulière du schizonte. Du reste, nous retrouverons ce phénomène dans le paludisme à *plasmodium falciparum*.

Il n'y a rien à dire de particulier sur la symptômato-

logie de l'accès. Nous n'avons observé aucune des complications viscérales signalées parfois dans le paludisme: complication gastro-hépatique, surrénale, péritonéale, pulmonaire, urinaire ou nerveuse. Une endocardite, chez un vieux paludéen, paraissait se rapporter à son parasite. L'anémie, la congestion hépatique et splénique qui ne manquent presque jamais, sont des symptômes plutôt que des complications.

Dans un cas assez curieux, le malade, dont la première invasion remontait à trois ans, faisait régulièrement chaque hiver plusieurs accès tierce ou quotidien, annoncés ou accompagnés chacun par des vomissements abondants et une éruption urticarienne typique.

Toutes les formes à *plasmodium* vivax observées par nous ont guéri simplement et rapidement avec des doses de quinine moyennes (1 gr. 50 à 2 gr. 50) répétées trois ou quatre fois. Elles se sont donc montrées bénignes dans l'ensemble, ainsi que nous l'avancions dans l'étude épidémiologique, tant est considérable l'influence exercée par le climat sur le développement du paludisme même importé.

Il est, en effet, de notion classique que les paludéens exotiques guérissent beaucoup plus facilement en France et dans l'Afrique du Nord, et le rapatriement est souvent la base de tout traitement.

C'est également pour cette raison, soit dit en passant, qu'il ne faut pas exagérer les dangers que fait courir à la population le retour de paludéens encore contagieux. Il y a pourtant des cas indiscutables où dans des pays à anophèles, indemnes jusque-là, des éclosions de paludisme se sont produites, mais il ne faut pas en exagérer le nombre ni la gravité. En novembre 1917, 32 cas étaient rapportés par Grysez et Lierret à la réunion médicale de la III^{e} armée, dont un d'origine marocaine. Par ailleurs, on a signalé en France même des accès graves dûs exclusivement au *plasmodium* vivax, et d'autre part il existe dans les pays tropicaux des retours foudroyants d'un paludisme ordinairement

bénin, dûs surtout à une augmentation des gîtes, résultant des pluies anormales ou d'inondations.

L'hygiéniste doit donc toujours penser à la possibilité de ces faits et ne pas se baser sur la bénignité habituelle du paludisme pour tolérer un relâchement coupable et dangereux dans l'application constante des mesures prophylactiques générales et individuelles.

Toutes ces formes, avons-nous dit, ont guéri simplement et rapidement, alors que les malades étaient sous notre observation directe, 5 à 6 semaines en moyenne. Mais ensuite, combien de temps persiste cette trêve et quand peut-on parler de guérison définitive ? D'après les circulaires ministérielles les plus récentes, les conditions exigibles sont une surveillance de huit à dix mois, une affection remontant à un an au moins, l'absence de tout accès depuis trois ou quatre mois, un état général normal, aucun signe de régénération sanguine ni d'anémie ; une formule lencocytaire normale et l'absence d'hématozoaire dans le sang, constatée par des examens répétés sont vraisemblablement des signes de guérison.

Pour être sûr de tous ces points, il faut un ensemble de conditions rarement réalisables, et les malades trop souvent sont perdus de vue. Pour y remédier, on a installé une fiche médicale conservée par le malade qui la montre à chaque médecin traitant, à charge pour celui-ci d'y indiquer tous les détails cliniques microscopiques ou thérapeutiques des séjours à l'hôpital. Cette fiche, bien tenue, peut donner des renseignements bien intéressants et l'on est en droit d'en attendre de bons résultats.

Pour le moment, il nous est arrivé souvent de voir des malades qui paraissaient avoir été soignés sérieusement dans d'autres infirmeries ou hôpitaux et qui faisaient quand même des rechutes dans les quelques 5 à 6 mois qui suivaient. Nous n'avons pas la prétention de laisser croire que nos malades se sont comportés d'une autre façon.

III. *Formes à plasmodium falciparum : fièvre tropicale ou tierce maligne.* — Elles comprennent 36 0/0 des cas observés pendant l'année 1917. Totalement absentes en hiver et au printemps, elles apparaissent avec les premières chaleurs, embrassent à ce moment le plus grand nombre de cas et disparaissent avec les premiers froids. Nous avons vu déjà ce qu'il fallait penser de cette alternance.

Les caractères microscopiques sont : des hématies normales, non décolorées ; la rareté des parasites dans le sang, 35 0/0 environ, surtout en dehors des périodes fébriles. Les schizontes sont très minces, arrondis, le protoplasma en couronne. Il y a absence totale d'amibes et de rosaces, sauf dans le cas d'accès pernicieux, ces formes évoluant dans les organes profonds. Les gamètes ont l'aspect caractéristique en croissant. Le plus souvent, l'examen ne montre que des schizontes et des croissants, hormis les cas d'accès pernicieux où l'on pourra voir la série complète des autres formes. L'évolution du *plasmodium falciparum* se fait entre 24 et 36 heures. Thomson a vu qu'un croissant se formait en 12 à 15 jours. Nous croyons bon de signaler ici l'action particulièrement déshémoglobinisants des croissants, fait qui explique l'anémie intense des malades qui en sont porteurs et le teint spécial qui les signale à l'observateur.

Les malades infectés par le *plasmodium falciparum* ont été vus par nous, le plus souvent assez loin de leur période de première invasion, cette première invasion s'étant faite le plus souvent dans les postes de l'avant ou à Salonique, mais il n'y a pas de raisons de ne pas en admettre l'existence comme pour les autres et pour les mêmes raisons.

A. *Formes bénignes.* — Ce sont les plus nombreuses. Il faut voir là l'influence du climat, puisque le même parasite, qui donne ailleurs les formes particulièrement graves du paludisme tropical, se contente au Maroc

le plus souvent de donner des fièvres intermittentes relativement bénignes.

La courbe de température, à part la forme rémittente que nous n'avons jamais observée, réalise les types cliniques les plus divers : accès quotidiens, tierces ou courbes plus irrégulières encore ; accès espacés de 10 à 15 jours sur lesquels nous reviendrons. Le temps d'évolution du parasite et l'existence ou non de plusieurs générations explique la marche de la température. Il faut remarquer que tout en restant bénigne, l'infection par le *plasmodium falciparum* touche plus d'emblée que l'infection par le *plasmodium* vivace. L'anémie est plus marquée, la rate plus grosse et regressant moins vite, la dénutrition plus profonde, et cet amaigrissement indique de suite une maladie plus grave. Il est nécessaire d'administrer des doses de quinine plus fortes et il n'est pas rare de voir une rechute à l'hôpital, même au cours du traitement. Souvent encore on observe, après ces formes, une période subfébrile avec 37 ou 38°, sans accès franc et durant dix jours environ. Il y a de la céphalée, de la courbature et l'on a pu (Lallié-Cassoute) qualifier ces accidents légers et bénins de fébricule post-paludique et les rattacher à des troubles gastro-hépatiques et digestifs.

Il y a donc, malgré la bénignité, une différence sensible entre ces formes et celles dues au *plasmodium* vivax. Les conditions exigées pour pouvoir parler de guérison sont les mêmes que pour les formes à *plasmodium* vivax. Mais cette guérison est encore plus difficile à affirmer, à cause de la difficulté spéciale de l'examen microscopique, ayant pour but la recherche du *plasmodium falciparum*.

Si, en effet, l'on peut être moralement sûr qu'un sang ne contient plus ni formes jeunes ni formes de résistance du *plasmodium* vivax, pour le *falciparum* cette recherche est souvent illusoire. Les schizontes sont petits, rares, disparaissent rapidement du sang périphérique et peuvent par suite passer inaperçus.

Les croissants sont sans doute caractéristiques mais se retranchent vite dans les organes profonds. Et c'est ainsi que nous avons pu voir souvent des malades qui avaient été classés, une première fois, comme porteurs de paludisme à *falciparum* parce qu'un premier examen microscopique avait été nettement positif, faire ensuite des accès, sans que la recherche du parasite donne aucun résultat. Cette recherche négative en période fébrile l'était, à fortiori, en période apynétique. Et il faut vraiment connaître les difficultés qu'il y a à trouver dans le sang l'hématozoaire, et surtout le *falciparum*, pour comprendre toute la difficulté qu'il y a à parler de guérison vraie.

B. *Formes graves.* — Les formes graves que nous avons observées nous ont paru telles dans certains cas à cause d'abord de leur caractère particulier : accès pernicieux ou comateux. Un cas a attiré notre attention par de l'algidité marquée et une enterorragie abondante. Une autre fois, il s'agissait d'accès à caractères comateux avec température élevée et véritable septicémie à *falciparum*. Le sang fourmillait de schizontes et de croissants. La quinine, par voie intraveineuse, jointe à l'adrénaline donna de bons résultats. Ces accès comateux ou pernicieux fréquents dans d'autres régions se sont montrés très rares au Maroc oriental, puisqu'en un an, ce sont les deux seuls cas que nous ayons pu observer.

Il existe aussi des formes graves par la longueur et la ténacité désespérante des rechutes, malgré la variété et l'intensité de la thérapeutique employée. Ces formes paraissent surtout fréquentes chez les évacués de Salonique, qui donnent des détails impressionnants sur le nombre et la durée de leur séjour à l'hôpital et sur la quantité de quinine ingérée ou injectée. Il peut y avoir évidemment des cas où la quinine n'a pas été absorbée ou donnée à la dose voulue, et où le manque de surveillance a permis au médicament de prendre une autre

voie que celle de l'absorption. Mais on ne peut tout de même invoquer cette raison partout et toujours ; et il existe indubitablement des formes particulièrement rebelles aux traitements les plus énergiques et les plus suivis. Il nous a été donné de suivre deux ou trois de ces formes depuis le début et de nous convaincre que les malades absorbaient bien réellement leur quinine.

Dans deux cas particulièrement intéressants, après une courte période de fièvre quotidienne, l'accès réapparut presque d'emblée, tous les 12 à 15 jours, annoncé par de la courbature de la céphalée, une légère ascension thermique à 37°9 ou 38°5. Et c'est à la suite de ces signes prémonitoires que se faisait un accès paludéen typique de violence marquée. Quelquefois, le jour suivant, il y avait un autre accès, très rarement un troisième ; puis tout rentrait dans l'ordre pour une nouvelle quinzaine jusqu'à ce que le cycle de phénomènes réapparut à nouveau.

Dans l'un de ces deux cas, il s'agissait d'un individu impaludé au Maroc. Il a fait, pendant 6 à 7 mois, régulièrement tous les 12 à 15 jours un accès de cette nature. La quinine a été employée sous toutes les formes intra-veineuse au moment de l'accès, intra-musculaire, buccale, hypodermique, à la dose journalière de 2 gr. 50 à 3 gr. avec de l'arsenic sous forme de cacodylate ou de 914. Sous l'influence du traitement les accès diminuaient d'intensité, mais réapparaissaient régulièrement.

La méthode de Ravaut (0, 20 de cacodylate de soude le 1er et 2^{me} jour, 2 gr. 50 de quinine les 3^{e} et 4^{e} jours, et ainsi de suite) a été employée pendant un mois et demi, sans donner de résultats. Les accès se sont reproduits avec la même périodicité de 15 jours. Les derniers accès en particulier ont été marqués par un phénomène curieux qu'il convient de rapporter.

Alors qu'au début de la maladie l'on avait trouvé dans le sang les petits schizontes et les croissants du *plasmodium falciparum*, il ne fut par la suite et pendant

longtemps plus rien retrouvé ; et cela malgré la répétition des accès et des examens. Aussi fûmes-nous assez surpris pendant la dernière période fébrile, de retrouver sur nos préparations des schizontes assez développés, de grandes amibes et même des rosaces. En un mot, il n'y avait pas de doute, l'hématozoaire que nous avions sous les yeux, possédait tous les caractères du *plasmodium* vivax.

Puisque le malade n'a pas quitté l'hôpital, deux hypothèses nous semblent vraisemblables pour expliquer ces faits. Ou bien ce malade a été inoculé par deux parasites différents dont l'évolution se sera faite successivement ; ou bien un parasite s'est transformé en une autre forme au cours du traitement.

D'un seul cas isolé nous ne voulons tirer aucune conclusion qui paraîtrait, à coup sûr, prématurée, mais il y a là un fait curieux et qui méritait certainement de retenir l'attention.

A la suite de ces constatations, nous avons cru bon d'essayer un nouveau groupement des agents thérapeutiques que nous avions à notre disposition. Et depuis 45 jours, les accès ne se sont pas reproduits. Voici comment nous avons procédé :

1er jour. — 914 intra-veineux à doses progressives, 0,15 puis 0,30.
2e jour. — Bleu de méthylène : 4 cachets de 0,10.
3e jour. — Quinine 2,60—0,80 intra-veineux.
—1,80 par voie buccale.
4e jour. — Quinine comme ci-dessus.
5e jour. — Repos.
Puis nous avons fait de nouvelles séries, en espaçant chaque fois de 1 jour de repos supplémentaire.
Le malade a actuellement quitté l'hôpital en apparence guéri.

Après cette longue digression, nous croyons bon de rappeler que c'est pour expliquer ces accès, espacés régulièrement de 10 à 15 jours, que nous avons songé à invoquer l'hypothèse suivante, déjà signalée à propos du *plasmodium* vivax.

On a pu voir (Thomson) qu'un mérozoïte mettait 10 à 15 jours pour faire un croissant. D'autre part, l'on sait que le croissant ou gamète est susceptible de donner par division parthénogénétique des formes jeunes, qui à leur tour reproduiront le même cycle. Aussi peut-on supposer, que pour des raisons encore inconnues, l'organisme empêchant la reproduction des hématozoaires par cycle schizogonique régulier, la reproduction par parthénogenèse devenait seule possible. De telle sorte que ce genre de reproduction, habituellement l'exception, devenait la règle et que l'accès se reproduirait par rupture du croissant dont le temps d'évolution correspond à l'intervalle clinique.

Ces phénomènes se passent très probablement dans les organes profonds, loin de nos investigations microscopiques et nous n'avons pu constater le phénomène. C'est donc une simple hypothèse que nous proposons pour expliquer un certain nombre de cas.

L'existence de ces formes particulièrement rebelles rend donc encore plus nécessaire les réserves qu'il convient de faire sur le pronostic général du paludisme à *falciparum*.

C'est surtout sur les difficultés de pronostic éloigné et de guérison vraie qu'il convient d'insister aux termes de cette étude clinique. C'est en vain que l'on recherche un caractère ou un critérium qui permette de pouvoir affirmer la guérison d'un paludéen. La clinique ne le donne qu'à très longue échéance ; le microscope, en raison des incertitudes qui s'attachent toujours et forcément à la négativité d'un résultat et même de plusieurs résultats en série, ne le donne que relativement. Aussi a-t-on pensé à demander à d'autres méthodes des résultats plus certains.

Les examens en goutte épaisse, qui permettent l'examen d'une quantité de sang plus considérable, ne font en somme que reculer la limite de la question. L'hémoculture en milieu de Bass, est encore une méthode trop délicate et trop infidèle. Certains auteurs ont préconisé

des ponctions du foie et de la rate mais il faut bien avouer que ce moyen est peu pratique et trop dangereux, aussi nous ne nous sommes pas cru autorisés à l'employer. La recherche toute hypothétique d'un parasite, embusqué dans les organes profonds, ne vaut pas les dangers que l'on court d'une hémorragie ou d'une rupture de la rate. On a encore recherché la melanémie et la mélanurie (réaction d'Uriola) qui sont des témoins histologiques du parasite. Peut-être trouvera-t-on plus tard les anticorps spécifiques qui, à l'aide d'antigènes appropriées, permettront d'utiliser la méthode de fixation du complément.

Il y aurait donc un intérêt pratique évident à posséder un moyen de contrôle certain de la guérison du paludisme. D'abord, pour diriger et limiter le traitement, ensuite pour déterminer dans quelle mesure un ancien malade peut rester contagieux et à ce titre être condamné à un isolement relatif avant d'être rendu à la vie commune et d'être exposé à de nouvelles inoculations possibles. L'observation clinique montre, en effet, qu'une première atteinte de paludisme ne confère qu'une immunité très partielle et temporaire, et elle est d'accord en celà avec les recherches expérimentales.

En expérimentant sur le paludisme des pigeons, causé par l'*Hœmoproteus columbœ*, Ed. Sergent et Beguet ont montré que des pigeons soumis à une première inoculation pouvaient être réinoculés plus tard et n'avaient acquis aucune immunité. Et cela s'est produit pour des animaux qui étaient restés infectés pendant quatre ans et qui, pendant quatre nouvelles années, n'avaient plus montré aucun parasite et avaient été tenus soigneusement à l'abri de toute contagion possible. L'infection fut, malgré cela, chez eux la même que chez les pigeons qui servaient de témoins.

Il ne semble donc pas y avoir d'immunité acquise à la suite d'une première infection guérie, mais seulement

une immunité relative au cours d'une infection devenue chronique.

Telle est la notion que l'on peut appliquer au paludisme humain et qui ne semble pas être démentie par les faits.

CHAPITRE IV

Thérapeutique

Le traitement du paludisme doit répondre aux indications suivantes : détruire l'hématozoaire le plus rapidement possible, remonter l'état général et réparer les pertes subies. Nous ne parlons pas des indications secondaires qui pourraient se poser à propos de chaque cas : indications du côté du cœur, du poumon, etc. Il ne sera question ici que des moyens thérapeutiques vraiment spécifiques à employer contre l'hématozoaire ; les moyens de prophylaxie seront à envisager ensuite.

A. Agents thérapeutiques. — Pour atteindre son but, le médecin dispose d'un médicament bien connu et nettement spécifique : la quinine. A ce médicament l'on ajoute en général un adjuvant, tel que l'arsenic. On considère, en effet, de façon générale les maladies à protozoaires comme justiciables d'une thérapeutique double : tout d'abord d'un médicament spécifique, comme la quinine pour le paludisme ; l'émétine pour l'amibiase et un renforçateur de l'état général qui est habituellement l'arsenic.

Pour savoir bien employer ce médicament, il importe de rechercher les principes théoriques qui doivent nous guider dans la façon de le prescrire.

La quinine est le médicament vraiment spécifique du paludisme. La preuve n'en est plus à faire. Son action est directe sur l'hématozoaire et elle le détruit encore à une dilution très faible, jusqu'à 1/3000. Retenons ce titre de dilution car il est important à connaître.

a) *Mode d'action.* — Il est en général facile, par des examens faits en série sur un malade soumis à la quinine, de suivre la marche de cette action dans le sang circulant. Une ou deux heures après l'administration du médicament, les parasites diminuent de nombre, leurs formes s'altèrent ; l'hématozoaire se fragmente ou s'arrondit en boule au centre de l'hématie et son protoplasma devient trouble. Les formes jeunes telles que les schizontes disparaissent les premières, puis c'est le tour des amibes, et enfin les gamètes qui résistent plus longtemps, disparaissent en dernier lieu. Cette action est plus rapide et plus facile à suivre sur le *plasmodium* vivax que sur le *plasmodium falciparum*. Le premier plus nombreux dans le sang et à des stades divers, résiste généralement moins bien à la quinine. Signalons à ce propos l'opinion de Léger qui, se basant sur des constatations faites à la Guyane et au Brésil, pense que c'est surtout sur le continent qui produit le quinquiña que les races de plasmodes sont les plus résistantes à la quinine.

C'est sur les formes jeunes que la quinine agit le plus complètement et le plus rapidement. Au bout de six heures, dans un cas de *plasmodium* vivax, les schizontes avaient complètement disparu. Les gamètes, par contre, sont certainement peu influencés ; mais à la longue, ils le sont tout de même. Il n'est pas douteux que l'arsenic renforce cette action : particulièrement le novoarsenobenzol. Si donc la quinine agit inégalement à tous les stades, elle agit cependant quand même sur toutes les formes.

b) *Voie d'absorption.* — Le temps que met la quinine à passer dans le sang, le moment où elle se trouve au maximum de concentration et le temps d'élimination, varient avec les sels et la voie d'absorption.

Les sels insolubles et la poudre de quinquina, pris par la voie buccale, sont absorbés plus lentement et s'éliminent moins vite. L'absorption de la quinine par

doses fractionnées retarde l'élimination du médicament. Jeanselme et Dalimier employant le chlorhydrate basique de quinine, sel le plus riche en quinine (91,71 0/0) et le plus stable également, ont abouti aux résultats suivants. Par voie intra-veineuse, l'absorption est immédiate, l'élimination commence de suite et son maxima se fait de la 4e à la 6e heure, pour être complète de la 24e à la 30e heure. Par voie intra-musculaire ou hypodermique, la quinine apparaît dans les urines au bout de 15 minutes, l'élimination atteint son maximum au bout de 6 heures et se trouve complète après 48 à 80 heures. Par la voie gastro-intestinale, l'élimination commence au bout de 25 minutes seulement, elle est maxima après 5 et 6 heures et complète de 28 à 31 heures.

En somme, la quinine donnée par voie intra-veineuse, reste en moyenne 27 heures dans l'organisme, 50 heures par la voie intra-musculaire ou hypodermique et 30 heures par la voie gastro-intestinale.

Retenons tous ces chiffres qu'il est utile de connaître pour choisir une voie d'absorption.

c) *Inconvénients et accidents.* — L'action de la quinine n'est pas sans quelques inconvénients qu'il convient de signaler.

D'abord les petits accidents ou incidents, dits de l'ivresse quinique (céphalée, bourdonnement, nuages et brouillards oculaires). Leur intensité varie avec la quantité de quinine donnée et le mode d'absorption. Négligeables par voie gastro-intestinale, hypodermique ou musculaire, ils deviennent souvent intenses par la voie intra-veineuse, au point d'aller jusqu'à la syncope et d'être au moins très pénibles pour le malade.

D'autre part, la quinine prise par la bouche détermine à la longue un état saburrale, du dégoût, des vomissements, surtout en période fébrile.

Enfin, l'on a encore reproché à la quinine d'avoir un pouvoir hémolysant et de créer par suite une prédispo-

sition chez le malade à faire de la bilieuse hémoglobinurique.

En se servant de l'urobilinurie comme témoin d'hémolyse, l'on a démontré expérimentalement que la quinine possédait bien effectivement cette propriété dans le sang circulant. Et cela surtout lorsqu'il s'agit de doses fortes, par exemple au-dessus de 2 gr. 50 et quand on a recours à des sels acides par voie gastro-intestinale alors qu'il existe déjà des phénomènes de quinisme. D'autre part, cette action, qui est facile à constater *in vitro*, diminue nettement quand on délue la la quinine à plus de 1/20 dans un liquide insotonique, ou qu'on lui ajoute de l'uréthane ou de l'antipyrine. Enfin, la clinique a démontré que la quinine augmentait la résistance globulaire tout au moins au début, et lorsqu'elle est prise à doses discontinues.

On voit de suite la conclusion qu'il faut tirer en pratique de ces observations : c'est qu'il est nécessaire de faire une cure de rééducation quinique lorsque le malade a eu des signes d'hémoglobinurie. Il est parfois utile de commencer par des doses de 0,01 et de mettre 15 jours pour arriver à la dose de 1 gr. De même il est bon, à titre préventif, de ne permettre par la bouche que l'usage de sels neutres, et par voie sous-cutanée-intra-musculaire ou intra-veineuse de solutions isotoniques ou accompagnées d'uréthane ou d'antipyrine. Et de toute façon, l'administration doit se faire d'une manière discontinue et avec intervalles de repos.

Bajé a signalé un cas d'hémoglobinurie, d'ailleurs bénigne, chez un soldat sans antécédent paludéen qui avait pris 6 gr. 50 de quinine par la bouche en moins de 3 jours.

d) *Doses.* — En général tous ces inconvénients apparaissent de préférence avec des doses trop prolongées ou trop fortes. La dose maximum d'après Bouchard serait de 0,05 par kilogramme, c'est-à-dire de 3 gr. 50 pour 70 kilos. On a sans doute pu donner jusqu'à 8 gr.

en 24 heures sans accidents ; mais par contre on a observé un cas de mort avec 5 gr. En pratique, l'on n'a pas intérêt à dépasser 3 gr. Nous avons vu en effet, qu'à une dilution de 1/3000 la quinine était encore active et, en tablant sur une moyenne de 5 litres de sang, une dilution à 1/3000 suppose 1 gr. 70 de quinine environ. Avec 2 gr. et au-dessus, on réalise par conséquent des dilutions qui correspondent à peu près à un moment donné, en tenant compte de l'absorption et de l'élimination, aux données de la théorie. Ces doses, du reste, suffisent en pratique et se sont toujours montrées inoffensives.

e) *Succédanés.* — En dehors de la quinine, et toujours pour combattre directement l'hématozoaire, certains auteurs se sont adressés à d'autres substances. Le tartre d'antimoine ou émétique a été essayé par voie intraveineuse. On s'est servi d'une solution aqueuse à 2 0/0, additionnée de 0,5 0/0 de phénol, sans grand succès d'ailleurs (Stephens, York, Blaklock, Makfie et Cooper à Salonique). Son action serait surtout efficace sur les gamètes, d'après Rogers qui l'a préconisée le premier. Orenstein et Watkins Pitchford l'ont employé à la dose de 4 à 12 centigrammes en injections intra-veineuses, répétées de une à quatre fois avec, disent-ils, une action marquée sur les croissants. D'autres auteurs n'ont pas confirmé ce résultat.

La trypsine et l'anylopsine ont été également employées par les mêmes auteurs. Le manganèse colloïdal, sous le nom de diménal, a été essayé dans un cas, sans succès du reste.

Chez certaines personnes, supportant mal la quinine (H. Dufour) on a utilisé avec succès l'alun, à la dose quotidienne de trois cachets de 0 gr. 30.

Enfin, l'on s'est servi encore *du bleu de methylène*, soit isolé, soit plutôt comme renforçateur et adjuvant de la quinine, à la dose de 0 gr. 50 par jour, en l'intercallant par exemple entre les jours où la quinine était administrée.

Il y aurait là, d'après Boinet, une application d'une méthode générale qui consiste à sensibiliser par le bleu les bactéries ou protozoaires, que l'on cherche en même temps à combattre par un traitement spécifique. Ce serait le cas du *micrococus melitensis* et de l'amibe dysentérique.

Nous rappelons à ce propos l'observation que nous avons rapportée plus haut et où l'association du 914, du bleu de methylène et de la quinine à semblé vouloir donner de bons résultats.

Quoi qu'il en soit, c'est toujours à la quinine que reste en définitive le dernier mot, comme spécifique de l'hématozoaire.

f) *Adjuvants.* — Nous avons déjà dit qu'il y avait avantage à associer à la quinine d'autres médicaments qui renforcent son action tout en concourant à restaurer l'état général. Il faut citer tout d'abord l'arsenic, sous ses différentes formes : liqueur de Fowler, acide arsénieux, cacodylate, arrhénal, 914 ou gallyl, suivant les indications et les ressources.

A lui seul, le 914 est impuissant contre l'hématozoaire. Il nous est arrivé de voir deux malades faire des accès de paludisme peu de temps après l'administration d'arsenobenzol, l'un à dose forte et répétée pour syphilis secondaire, l'autre à dose plus faible (0,15 à deux reprises) pour amibiase. Inversement, il est intéressant de remarquer, au point de vue de la pathologie générale, que des paludéens ont contracté la syphilis au cours d'un traitement quinique.

C'est ensuite le fer, auquel il est naturel d'avoir recours pour lutter contre l'anémie.

Enfin, l'adrénaline, administrée systématiquement, dans les formes graves surtout, à titre d'opothérapie surrénale, contre les symptômes de déficit glandulaire, a donné de bons résultats. Elle est administrée soit par la bouche à la dose de 30 gouttes de la solution à 1/1000

soit encore en profitant d'une injection intra-veineuse ou sous-cutanée.

Avant de terminer, il est intéressant de signaler les essais de vaccinothérapie tentée par Ravaut, suivant la technique proposée par cet auteur pour l'autohemothérapie, déjà essayée dans quelques dermatoses (*Annales de Dermatologie* de mai 1913). C'est l'injection sous la peau du malade de son propre sang, dont la teneur en hématozoaire a été évaluée. Les résultats ont paru encourageants et c'est peut-être là une méthode thérapeutique à préciser.

A titre documentaire également, signalons les essais de traitement tentés par Mac Culloch. Sur trois cas de cachexie palustre avec hypertrophie hepato-splénique accentuée, les rayons X amenèrent une amélioration rapide : le taux de l'hémoglobine se trouva relevé et le foie et la rate diminuèrent de volume (lencémie).

B. Mode d'administration. — Une fois en possession de ces quelques données théoriques, nous allons essayer maintenant de dégager une ligne de conduite. La quinine va donc tenir ici la première place mais comment devons-nous l'employer ?

a) *La forme chimique* à adopter variera évidemment avec la voie d'absorption choisie. Le chlorhydrate basique de quinine, par sa richesse en quinine, sa stabilité et son degré de solubilité paraît devoir de toute façon mériter la préférence. Le Service de Santé livre des ampoules toutes prêtes, scellées, titrées et stérilisées, où la quinine est associée à l'uréthane. Ces ampoules sont commodes à employer. C'est à elles que nous avons eu recours la plupart du temps, en réservant le chlorydrate basique à l'état de sel pour l'absorption par la voie buccale.

On a donné d'autres formules nombreuses, et quelques-unes classiques, solutions de quinine-antipyrine par exemple. On s'est servi pour la voie buccale de la solution

de quinine du codex militaire. Mais en somme, cette question est peu importante et il suffit de choisir. La poudre de quinquina, à la dose de 10 à 12 gr. par jour, peut également rendre des services.

b) *Voie d'absorption.* — Ce point prête à de nombreuses discussions. Chacune a ses avantages et ses inconvénients, ses partisans et ses adversaires.

1° La voie gastro-intestinale est, sans contredit, la plus simple: et il est plus facile et plus rapide de donner un cachet qu'une injection. Cette considération a bien son importance, dans le cas où l'on a beaucoup de malades à soigner. Elle a contre elle la supercherie possible, nécessitant la surveillance du malade pendant l'ingestion et quelquefois le contrôle par les urines. Elle a aussi contre elle l'intolérance incontestable des malades pendant la période fébrile, se traduisant surtout par des vomissements. On peut y remédier par l'emploi de doses très fractionnées et en utilisant une solution de quinine, coupée d'eau de Vichy à parties égales. Un purgatif salin administré la veille améliore encore la tolérance du tube digestif. Par cette voie, la quinine s'élimine vite ; elle reste 24 heures en moyenne dans l'organisme : son action n'est donc pas très durable.

2° La voie hypodermique a pour avantage sa facilité et son inocuité, sous la réserve pourtant d'une asepsie absolue et de diluer la quinine dans 20 à 30 cc de sérum physiologique. La réaction locale est minime et sans importance pratique. La quinine s'élimine moins vite et son action persiste pendant 48 heures environ. Pour notre part, après les avoir essayé toutes, c'est encore la voie que nous préférons.

3° La voie intra-veineuse a pour elle la rapidité de son action, la concentration dans le sang étant portée d'emblée au maximum. Par contre, la technique est plus délicate et il devient parfois impossible de s'en servir en présence d'un trop grand nombre de malades à soigner. Même en la diluant dans 100 à 150 cc de sé-

rum, la quinine ainsi absorbée choque le malade, surtout hyperpyrétique, et il peut y avoir des réactions très pénibles, allant jusqu'à la syncope. La quantité à injecter ne doit pas dépasser 1 gr. 50 en une fois. Et il est prudent de la donner toujours très diluée : 100 à 150 gr. et d'y joindre un tonicardiaque, tel que la caféine ou l'adrénaline. Ainsi absorbé, le médicament s'élimine rapidement et son action ne persiste guère au-delà de la 24e heure.

La quinine prise par cette voie ne paraît pas avoir une action très supérieure ; si elle agit plus vite, elle agit moins longtemps. Et nous verrons, étant donné l'évolution de l'hématozoaire, qu'il y a avantage à réaliser une imprégnation quinique continue de l'organisme au lieu de chercher la saturation maxima à un moment donné. Pour toutes ces raisons, la voie intraveineuse nous semble avoir des indications particulières, tirées de la nécessité d'agir vite (accès pernicieux ou comateux). Mais employée systématiquement comme mode de traitement, elle ne semble pas présenter de supériorité marquée sur les autres méthodes.

4° La voie intra-musculaire a pour elle une technique simple et bien réglée. L'injection, au lieu d'élection d'une ampoule toute prête, sans avoir besoin de recourir à aucune préparation ou dilution, apparaît comme un avantage certain. Et cela surtout en dehors de l'hôpital, lorsqu'il devient nécessaire de simplifier le plus possible le matériel à utiliser. Cependant, malgré toutes les précautions d'asepsie, sans qu'il y ait eu faute de la part du médecin, l'on peut avoir des accidents vraiment désespérants par leur durée et même leur gravité (abcès escharres, névrites).

On a incriminé le mode de stérilisation de la quinine, aussi a-t-on préconisé la tyndallisation au lieu de la stérilisation absolue, qui rend la quinine chimiquement caustique. Quoi qu'il en soit, le fait seul de la possibilité de ces accidents a fait que dans certaines régions le Service de Santé en a interdit l'usage. Par cette voie,

la quinine s'élimine lentement et son action persiste au-delà de 48 heures. Pour notre part, nous ne l'employons plus à l'hôpital, la réservant à ceux où il faut simplifier le matériel employé, en ville par exemple.

Pour nous résumer, nous dirons que la voie hypodermique paraît donc préférable dans la majorité des cas, les voies intra-veineuses et musculaires gardant leurs indications particulières. Quant à la voie gastro-intestinale, elle double pour ainsi dire les autres et, une fois la période fébrile passée, elle devient la plus pratique pour continuer un traitement d'entretien, surtout si le nombre des malades à traiter est assez considérable.

c) *Posologie.* — La quantité de quinine à donner nous semble plus importante à connaître que le choix de la voie d'absorption à utiliser.

Nous sommes arrivé à cette conclusion qu'il est nécessaire de donner 2 à 3 gr. par 24 heures suivant la gravité des cas. C'est d'ailleurs l'opinion de la grande majorité des auteurs.

d) *A quel moment doit être donnée la quinine* ? — Pour déterminer ce point, l'on partait autrefois de l'idée théorique que la quinine devait se trouver en concentration maxima dans le sang, au début de l'accès pour pouvoir agir immédiatement sur les éléments jeunes, plus sensibles à l'action de la quinine. Aussi avait-on soin de la prescrire de façon appropriée ; pour la voie buccale par exemple, 6 heures avant l'accès présumé et le jour de l'accès. C'est la loi du jour et de l'heure. Mais un examen plus attentif des conditions de développement du parasite montre qu'il existe le plus souvent des générations nombreuses et indépendantes les unes des autres et que leurs modes de reproduction peuvent être très variables. De plus la quinine, si elle agit avec prédilection sur les formes jeunes, est active également à tous les stades de développement

de l'hématozoaire. On est donc conduit à penser qu'une imprégnation continue de l'organisme devrait donner de meilleurs résultats. Et il y aurait avantage à faire agir constamment le médicament pendant toute la durée d'évolution du parasite, au lieu de réserver cette action pour le moment où il serait le plus sensible. Cela évite en particulier de courir les risques d'une évolution parasitaire différente des prévisions ou d'une absorption plus lente ou plus rapide qu'à l'ordinaire.

La quinine sera donc donnée à intervalles réguliers, sans s'inquiéter de la date des accès passés et à venir. Il suffit de chercher à réaliser l'imprégnation quinique continue en tenant compte, suivant la voie choisie, de la durée d'élimination du médicament.

Il ne faut du reste pas s'attendre à ce que l'évolution de l'hématozoaire soit immédiatement enrayée et, même avec une dose intra-veineuse de 1 gr. 50 faite le matin, il nous est arrivé de voir le malade faire un accès l'après-midi. L'étude du sang montre qu'un délai est toujours nécessaire et que l'action de la quinine ne se fait sentir qu'au bout d'une journée environ. Il est matériellement impossible d'empêcher l'apparition d'un accès qui commence ou même se prépare et l'action de la quinine demande pour s'accomplir un temps donné, qu'il n'est pas en notre pouvoir de raccourcir ou de remplacer.

Pendant combien de temps est-il nécessaire de donner la quinine ? Il est bien évident que tant qu'il y aura de la température ou des hématozoaires dans le sang, il est nécessaire de l'administrer. Le résultat cherché a été obtenu par nous, le plus souvent au bout de 3 ou 4 doses pour le *plasmodium* vivax ; au bout d'un délai plus variable pour le *plasmodium falciparum*.

Sur quoi faut-il se baser ensuite pour continuer le traitement, et combien de temps est-il nécessaire de le continuer ?

Il convient tout d'abord de faire justice du prétendu

danger de créer des races d'hématozoaires particulièrement résistantes, par une administration prolongée du médicament. C'est là une simple hypothèse ne s'appuyant sur aucune preuve scientifique.

Par contre, l'administration prolongée de quinine n'est pas sans être fort désagréable pour le malade, au moins aux doses thérapeutiques de 2 à 3 gr. Elle entraîne de la surdité, des bourdonnements et un mauvais état gastro-intestinal. D'autre part, bien que nous ne possédions pas de signes certains de guérison, ce serait une erreur de donner la quinine indéfiniment aux paludéens, au même titre que de croire qu'on les a stérélisés parce qu'ils n'ont pas présenté de rechute dans les quelques mois qui ont suivi le traitement.

Marchoux admet qu'après la suppression de quatre générations de parasites on peut considérer la guérison comme probable. En prenant cette idée comme base et en tenant compte du mécanisme de la reproduction par parthémogenèse, on arrive à instituer le traitement pendant 30 jours environ pour le vivax ($4 \times 7 = 28$) ; pendant 50 à 60 jours pour le *falciparum* $\begin{matrix}(4 \times 12 = 48)\\(4 \times 15 = 60)\end{matrix}$. C'est pendant ce temps, croyons-nous, que devra être continuée, après la période de fièvre, l'administration régulière de la quinine. Et nous pensons qu'il est inutile de distinguer à ce point de vue entre la première invasion, les rechutes ou récidives, puisque le but sera toujours le même : détruire au moins quatre générations successives d'hématozoaires. Pendant cette période, il est bon d'ajouter à l'action de la quinine celle des médicaments adjuvants dont nous avons déjà parlé (arsenic et fer). D'un autre côté, la quinine pourra être donnée semble-t-il à des doses un peu moins fortes et un peu moins fréquentes que celles qu'on aura employées au début pour agir plus énergiquement.

La façon de prescrire la quinine et d'associer ces médicaments varie avec les auteurs.

La méthode de Job consiste à donner la quinine pen-

dant deux mois, en augmentant d'un jour toutes les semaines la période de repos.

Les médecins italiens conseillent de donner 2 gr. de quinine chaque jour pendant la première semaine. Pendant la deuxième semaine un jour de repos, suivi d'un bain froid, puis chaque jour 2 gr. de quinine. Puis interruption définitive suivie d'un bain froid, si ce dernier provoque un accès on recommence le traitement.

M. Ravaut, de son côté, pratique pendant deux ou quatre jours consécutifs, une injection sous-cutanée de 0 gr. 20 à 0 gr. 30 de cacodylate de soude. Les deux ou quatre jours suivants, il donne par la bouche 2 gr. de quinine. Il continue ainsi pendant un mois en associant l'adrénaline à la quinine sous forme de 20 gouttes par jour de la solution au 1/1000.

Pendant toute cette période dite de blanchîment, l'examen du sang sera pratiqué à intervalle régulier. Il servira de contrôle et pourra fournir des indications nouvelles tout aussi bien que l'allure clinique de l'affection.

c) *Pour nous résumer, voici notre façon de procéder :*

Dès que le diagnostic clinique et chématologique se trouve posé, la quinine est administrée à la dose de 2 gr. 50 à 3 gr. en deux injections hypodermiques ; une le matin, une le soir ou bien une injection hypodermique le matin et la quinine par voie buccale le soir. Ce traitement est appliqué à trois reprises différentes, séparées par un jour de repos. Concurremment, l'adrénaline est donnée par la bouche à la dose de 30 gouttes par jour. Lorsqu'il s'agit d'un accès pernicieux ou comateux, nous faisons par voie intra-veineuse, associée à l'adrénaline, 1 gr. 50 de quinine diluée dans 150 gr. de sérum. Cette injection est répétée deux fois par jour si c'est nécessaire.

Lorsque l'apyrexie est obtenue, les jours suivants nous faisons deux séries de dix piqûres de cacodylate de soude de 0 gr. 20, séparées par 4 ou 5 jours de repos. En même temps, la quinine est donnée à la dose de

1 gr. 80 à 2 gr. par la bouche, tous les 3 ou 4 jours (par exemple 4 cachets de 0 gr. 50). De cette façon, le traitement dure à peu près un mois et demi. Pendant ce laps de temps, le fer est également administré à la dose de 0 gr. 40 de protoxalate. On a du reste tout le loisir de prolonger ou de raccourcir cette durée, suivant les circonstances.

Dans les cas plus rebelles, nous avons employé la méthode de Ravaut.

Les résultats obtenus ont toujours été satisfaisants à la condition de faire sur le pronostic éloigné toutes les réserves que nous avons déjà énumérées chemin faisant. Seuls, deux ou trois cas particulièrement rebelles ont été plus difficiles à guérir. C'est dans l'un de ces cas que nous avons utilisé avec succès semble-t-il l'association médicamenteuse suivante.

1er jour. — 914, intra-veineux 0,15 puis 0,30.
2e jour. — Bleu de methylène 0,50.
3e jour. — 4e jour. — Quinine 2 gr. 50 - 3 gr.
5e jour. — Repos, la série suivante 2 jours de repos, la suivante 3 et ainsi de suite pendant 1 mois - 1 mois 1/2.

D'une façon générale, il faut plutôt pécher par excès que par défaut thérapeutique, sans tomber pourtant dans l'abus, car il faut bien à un moment donné cesser de faire de la thérapeutique et c'est alors que commencera la prophylaxie. En effet, le paludéen guéri ou supposé tel n'est pas à l'abri d'une récidive ; et c'est toujours le rôle du médecin, après l'avoir débarrassé de son hématozoaire, de l'empêcher d'être infecté à nouveau.

CHAPITRE V

Prophylaxie

Pour cette lutte antipalustre, l'hygiéniste et le médecin ont à leur disposition plusieurs moyens qu'il est bon de passer en revue.

a) Une précaution indispensable, tant qu'ils sont porteurs d'hématozoaires, c'est de traiter les paludéens comme des contagieux et de les isoler. L'exactitude de cette prescription varie suivant la densité anophélienne de la région, mais on peut établir en principe que l'isolement collectif dans une salle grillagée ne suffit pas. Le paludéen doit être traité sous moustiquaire et ceci tant qu'il est reconnu porteur de gamètes. Ce n'est que lorsque la thérapeutique aura été suffisamment active que l'on pourra permettre la vie commune. La nécessité d'un isolement individuel est facile à comprendre puisque le paludisme ne confère à ceux qu'il touche qu'une immunisation relative et temporaire. Personne n'est à l'abri de la maladie et il importe d'empêcher autant que possible les anophèles de puiser du virus sur les malades.

b) Le paludéen sort donc de l'hôpital, au moins guéri en apparence. La plupart des auteurs admettent que même après un traitement actif et bien conduit 80 0/0 des malades touchés par le *falciparum* restent encore porteurs de gamètes. En ce qui concerne les paludéens à *plasmodium* vivax, cette proportion doit être abaissée à 30 0/0. Il est bien évident que si le malade reste en pays impaludé, il doit, comme les sujets indemnes, se soumettre à la quinothérapie préventive, en attendant qu'une nouvelle rechute vienne les obli-

ger à recourir au traitement indiqué. On peut admettre, en effet, que la quinothérapie préventive ne crée pas dans l'organisme un état tel, qu'un hématozoaire, inoculé par une piqûre de moustique, ne puisse absolument pas se développer et soit éliminé d'emblée complètement. Il s'agit plutôt d'une immunisation partielle, qui empêche seulement l'évolution normale du parasite avec production de formes jeunes. Cette méthode n'a point le pouvoir d'empêcher la production de formes de résistance mais, tant qu'elle est bien appliquée, elle empêche seulement la naissance par parthénogenèse d'éléments actifs. En tout cas, ce serait seulement après une longue période, semble-t-il, qu'elle pourrait amener une destruction complète de toutes les formes du parasite. Aussi est-il nécessaire d'admettre que pour donner de bons résultats, cette quinothérapie préventive doit être suivie par tous et de façon régulière et continue.

Cette opinion est généralement admise et l'on ne discute plus que sur les doses de quinine à donner et la façon de l'administrer. Il semble qu'il y ait avantage à prendre la quinine moins souvent et plus à la fois (0 gr. 50 trois fois par semaine ou 1 gr. en deux fois). Chacun est libre du reste de varier les doses suivant le degré d'impaludisme du pays.

Mais si le paludéen guéri rentre en pays tempéré, où le paludisme n'est plus qu'une exception, il n'est pas nécessaire d'agir avec autant de vigueur. Des cures de quinine, espacées de loin en loin, suivant la gravité de la forme, peuvent suffire à attendre les signes de guérison déjà énumérés. C'est, en effet, un fait constant qu'un paludisme rebelle à tout traitement, sous un climat chaud, guérit parfois facilement dès le retour à la métropole, et le rapatriement est bien souvent à la base de toute thérapeutique.

c) Nous serons brefs sur la prophylaxie générale antipalustre. Il n'y a rien de nouveau à dire sur ce cha-

pitre et, ni les règles générales, ni les procédés diffèrent au Maroc de ce qu'ils sont ailleurs.

La prophylaxie individuelle est de première importance. Elle comporte la quinothérapie préventive qui, dans le cas où l'individu a déjà été impaludé antérieurement, est une suite logique du traitement. Nous nous sommes expliqués sur ce qu'il fallait penser de son mode d'action.

En ce qui concerne les porteurs sains de germes, il est évident qu'il serait utile de pouvoir les dépister afin de pouvoir les traiter jusqu'à ce qu'ils ne soient plus contagieux. En pratique, le problème est bien plus difficile. On se heurte à des impossibilités matérielles, presque absolues par suite du manque d'action que l'on a sur la population indigène et de l'absence de tout moyen approprié de contrôle dans les infirmeries de poste, sans compter encore les difficultés inhérentes à l'examen lui-même. Aussi cette prophylaxie se borne-t-elle en pratique aux malades déjà traités.

Il n'en est pas moins vrai qu'il existe actuellement une proportion considérable d'individus chez lesquels l'anophèle peut puiser des hématozoaires (26 0/0 en Algérie, d'après Sergent). Et cette constation rend malheureusement plus aléatoire dans leurs résultats l'application de toutes les mesures prophylactiques que l'on peut prendre.

Ces mesures comprennent un ensemble de procédés que nous nous contenterons d'énumérer. Ils ne présentent rien de particulier au Maroc.

Défense mécanique personnelle par moustiquaire (voilettes et gants) ; défense collective par le grillage des portes et des fenêtres ; emploi d'insecticide ; mesures antilarvaires, telles que dessèchement, drainage, culture, pétrolage, éloignement des gites à moustiques. Il est admis en principe que 2 kilomètres constituent en moyenne la limite d'investigation des anophèles, quoique des vents violents aient pu parfois les porter beaucoup plus loin.

Sergent a mis en évidence ce que l'on appelle la loi d'alternance des gîtes. La vie aquatique des anophèles ayant une durée de trois semaines environ, il importe, par un emploi judicieux des canaux d'écoulement, de ne pas laisser ce laps de temps à la disposition des moustiques. C'est ainsi que les canaux seront doubles : l'un étant utilisé pendant la période où l'autre est mis à sec. Cette alternance a pour but d'empêcher la larve d'anophèle d'arriver à son complet développement.

Garin, en pratiquant des élevages d'anophèles, a constaté chez ces moustiques une épidémie spontanée, due à un bacille qu'il appelle le bacille de Loutraz. L'auteur se propose de rechercher si ce bacille, virulent *in vitro*, l'est encore dans la nature et s'il peut y avoir là un procédé de destruction de larves. Ce procédé biologique serait absolument analogue à celui employé pour les sauterelles (méthode d'Herelle) à l'aide du *cocobacillus acridiorum*. Et il y a là un rapprochement intéressant à faire entre ces deux applications d'un même principe de pathologie générale.

Il existe enfin des cas où l'on a formé des équipes spéciales de chasseurs de moustiques, qui opéraient le jour à l'intérieur des tentes, arrivant ainsi à la destruction d'une quantité importante d'anophèles qui auraient pu être dangereux pendant la nuit suivante.

Tous ces moyens, dont l'application varie avec les indications et les ressources locales, ont fait leur preuve. Et l'histoire du paludisme au Maroc oriental n'est qu'un exemple de plus de leur efficacité.

Nous rappellerons, pour terminer, un moyen utilisé par certains auteurs anglais pour apprécier le degré d'impaludation d'un pays, juger de l'efficacité des mesures prophylactiques adoptées et prévoir si possible la réapparition du paludisme dans une contrée.

Il s'agit de l'index splénique de Stephens et Christophe. Ces auteurs recherchent le pourcentage des enfants et des adultes qui ont une hypertrophie de la rate, dans une collectivité donnée, ainsi que les varia-

tions de cette hypertrophie, en tenant compte du nombre de cas examinés, des dimensions et du temps qu'ont duré ces recherches. A l'index splénique se juxtapose l'index plasmodique qui tend à déterminer la proportion des parasites rencontrés dans le sang.

Nous voici arrivés au terme de cette étude. Nous espérons avoir su rester dans les limites que nous nous étions fixées : décrire ce que le paludisme pouvait avoir de particulier au Maroc oriental, en tâchant de dégager chemin faisant les points de vue intéressant au point de vue de l'histoire générale de la maladie, le clinicien et l'hygiéniste.

Les conditions dans lesquelles ce travail a été fait nous interdisent de prétendre à une étude à peu près complète. Il est probable que beaucoup de choses nous auront échappé ; nous nous en excusons bien volontiers et réclamons la plus grande indulgence.

CONCLUSIONS

1° L'étude des conditions épidémiologiques (climat, rareté des gîtes, et faible densité anatelienne) du paludisme au Maroc oriental, permet de prévoir un paludisme de forme bénigne. Son histoire est un exemple de l'efficacité des mesures générales et individuelles bien prises.

2° Au point de vue clinique, le *plasmodium* vivax domine en hiver et au printemps, le *plasmodium falciparum* en été et en automne, le *plasmodium malariae* est extrêmement rare. En général, les formes observées ont été bénignes, sauf quelques cas à *plasmodium falciparum*, qui ont été tout particulièrement rebelles et tenaces. L'allure particulière de certains accès se répétant régulièrement tous les douze à quinze jours nous a donné à penser qu'il est possible de faire jouer un rôle à la parthénogenèse des gamètes, dans la production de ces accès. D'autre part, l'examen microscopique semble indispensable au médecin pour le diagnostic et le traitement, en particulier pour être sûr qu'un malade ne présente plus aucun danger de contagion.

3° Au point de vue thérapeutique, la quinine a été donnée de préférence par voie hypodermique et buccale à la dose de 2 à 3 grammes à trois ou quatre reprises, suivies d'un traitement d'entretien de 35 à 50 jours. Pendant cette dernière période, la quinine est alternée avec l'arsenic, suivant des modalités variables parmi lesquelles la méthode de Ravaut paraît la plus recommandable. L'association 914-bleu de méthylène-quinine, nous a donné également de bons résultats.

4° Au point de vue prophylactique, le traitement

sans moustiquaire est indispensable pendant la période où le malade est contagieux. La recherche des porteurs de germes, excellente en théorie, est très difficile en pratique. Elle ne doit pas faire oublier les autres moyens de prophylaxie, en particulier la quinothérapie préventive.

Vu :
Le Doyen,
J. CURTILLET.

Vu : *Le Président de la Thèse,*
ARDIN-DELTEIL.

Vu et permis d'imprimer :
Alger, le 27 Mai 1918.
Le Recteur,
E. ARDAILLON.

BIBLIOGRAPHIE

ABRAMI. — Le Paludisme primaire en Macédoine et son traitement (*Presse Médicale*, 22 mars 1917).

ABRAMI et SENEVEL. — Recherches sur la pathogénie du paludisme à plasmodium falciparum ; rôle de l'immunité ; la réaction schizontolytique ; mécanisme des rechutes (*Bulletin de la Société Médicale des Hopitaux de Paris*, 16 mars 1917).

ARMAND DELILLE, ABRAMI, PAISSEAU et LEMAIRE. — Le Paludisme macédonien (Masson et Cie, 1917. *Collection Horizon*).

BAJÉ. — Un cas d'hémoglobinurie quinine (*Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indo-Chine*, 1911, *in Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1912, p. 408).

BARBARY. — Stérilisation de l'organisme impaludé par le sérum physiologique quinine en injection intraveineuse (*Presse Médicale*, mai 1917).

BASS et JOHNS. — The cultivation of malariae plasmodici in vitro (*Journal of experiment Med*, octobre 1912, *in Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1913, p. 103).

BILLET. — Action de la quinine sur les hématozoaires du paludisme (*Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* 1913, p. 336).

BIZON. — Etude expérimentale chez l'homme de l'influence de la quinine dans la pathogénie de la fièvre bilieuse hémoglobinurique (*Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 15 octobre 1915).

BOINET. — Action anti-malarique du bleu de methylène (*Marseille Médical*, 15 décembre 1917).

BRAUN et SICARD. — Le Paludisme au Maroc en 1915 (*Archives de Médecine et de Pharmacie Militaire*, novembre 1916).

CARNOT. — Sur le mécanisme de la disparition des schizontes dans le sang périphérique, au cours des accès de paludisme (*Société de Biologie*, 16 juin 1917).

— Sur la schizontolyse au cours de l'accès de paludisme action du sérum, des lencocytes, des extraits sphéniques (*Société de Biologie*, 28 juillet 1917).

Carnot et de Kerdrel. — Les injections intra-veineuses de quinine dans le traitement du paludisme primaire (*Paris Médical*, 6 janvier 1917).

Craig. — Prophylaxie du Paludisme (janvier 1917).

Christophers. — The spleen rate on othe splenic indices : leis nature and significance (*Indian Journal of Med. Res.*, avril 1915. *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1915, p. 730).

Cliffordt et Gill. — Epidemic of fulminant malaria together with a preliminary study of the part plage by immunity in malaria (*Indian Journal of Med. Res.*, juillet 1914. *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1916, p. 11).

Crespin et Béguet. — Courbes d'hémolyse dans le paludisme (*Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, déc. 1912).

Culloch. — Curative influence of Rœntgen rays in malaria (*Journal of Trop. Med. a. Hyg.*, mai 1911. *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1912, p. 93).

Dalimier. — La solution type de quinine injectable (*Presse Médicale*, 20 septembre 1917).

Delanoe. — Sur les altérations des globules rouges parasités par les hématozoaires du paludisme (*Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 11 juillet 1917).

De Jong et Maiton. — Paludisme et réaction de Bordet-Wassermann (*Presse Médicale*, 25 octobre 1917).

Dufour. — Action thérapeutique de l'alun dans le paludisme pour suppléer la quinine mal tolérée (*Société Médicale des Hôpitaux*, 21 décembre 1917).

Garin. — Sur la genèse du Paludisme (*Presse Médicale*, 4 juin 1917).

— . — Traitement du Paludisme (*Paris Médical*, 3 novembre 1917).

— . — Etudes sur un bacille, parasite des larves d'anophèles (*Société de Biologie*, janvier 1918).

Garin et Girard. — Recherches hématologiques chez les paludéens (*Société de Biologie*, 10 novembre 1917).

Gauthier. — Traitement de l'impaludisme par l'association de la quinine à l'arsenic organo-métallique (*Société Médicale des Hôpitaux*, mars 1917).

Genévrier et Cibrie. — Le Paludisme marocain (*Journal des Praticiens*, mars 1918).

Grall. — Paludisme épidémie (*Société de Pathologie Exotique*, 14 mars 1917).

Grall et Marchoux. — Le Paludisme (Paris, 1910).

Gutman. — Etude sur le paludisme au point de vue thérapeutique (*Presse Médicale*, 10 mai 1917).

ITURBE et GONZALÈS. — Cultine in vitro del plasmodium vivax (Caracas 1916) (*Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1917, p. 298)

JAMES. — A preliminary report on a method for preventing the developpement of perniciosus malaria (*Journal of Med. a. Hyg.*, novembre 1911. *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1912, p. 871).

— . — Notes on the etiology of relapse in malarial infections (*Bulletin de l'Institut Pasteur*, mai 1913, p. 959).

JANKOF. — Culture du parasite de la malaria (*Société de Biologie*, janvier 1913).

JEANSELME et DALIMIER. — Elimination de la quinine par les urines (*Presse Médicale*, 2 août 1917).

JEANSELME et MASSAND. — Les injections intra-veineuses de quinine (*Presse Médicale*, 31 mai 1917).

JOB et HIRTZMAN. — Paludisme et quinine (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 17 mars 1916).

KING. — L'effet du froid sur les parasites de la malaria chez le moustique (*Journal of Expérimental Med. Presse Médicale*, janvier 1918).

LANGERON. — Le Paludisme, vu du Maroc oriental. Notes cliniques et thérapeutiques (*Lyon Médical*, 1918).

LAVERAN. — *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 14 mars 1917.

LAVINDER. — Cultivation of malariæ plasmodici (*Journal of the Americ. Med. Assoc.*, janvier 1913. *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1913, p. 570).

LENHARDT et TIXIER. — Les injections systématiques intra-musculaires de quinine dans le traitement du paludisme (*Presse Médicale*, mars 1918).

LÉGER. — Considérations hématologiques sur deux cas d'accès pernicieux comateux, à plasmodium falciparum, traités par la quinine (*Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 13 juin 1917).

— . — Les injections sous-cutanées isotoniques dans le paludisme primaire de Macédoine (*Journal des Praticiens*, 17 février 1917).

LAN. — Diemenal in the treatment of malaria fever (*Transact. of the Soc. of Trop. Med. a. Hyg.*, mars 1917. *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1917, p. 630).

MARCHOUX. — *Académie de Médecine*, 7 août 1917.

MASSAND. — Traitement des paludéens de l'armée d'Orient en France (*Presse Médicale*, 18 octobre 1917).

MAY. — Recherches sur la résistance globulaire des paludéens (*Société Médicale des Hôpitaux*, 1er mars 1918).

Mitzmain. — The malaria. Parasite in mosquito. The effects of law temperature on other factor on its developpements (*Unit. St. Pathol. Health. Repts.*, 31 août 1917. *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 15 mars 1918).

Monier, Vinard, Paisseau, Lemaire. — Cytologie du liquide cephalo-rachidien au cours de l'accès palustre (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 20 octobre 1916).

Netter. — Résistance globulaire et paludisme (*Presse Médicale*, 3 décembre 1917).

Orenstein et Watkins-Pititford. — Observations on the effect of intravenens injections of tartar emetic in cases of malaria (*Med. Journal of South Africa*, 1917. *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1917, p. 630).

Query. — Paludisme et réaction de déviation du complément (*Société de Pathologie Comparée*, 8 mai 1917).

Ravaut, De Kerdrel et Kronilitzky. — Le Paludisme d'Orient vu à Marseille (*Presse Médicale*, 16 août 1917).

— . — Essai sur le traitement du paludisme par les cures arsenico-quiniques (*Société Médicale des Hôpitaux*, 8 mars 1917).

Réunion Médicale de la XV^e Région, 27 août 1917.

Rieux. — Mode d'action de la quinine sur le plasmodium vivax (*Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, mars 1913).

Rocha, Lima et Werner. — Ueber die zuchtung von malaria parasiten nach der methode von Bass (*Arch. fur Trop. Hyg.*, août 1913. *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1913, p. 835).

Roubaud. — Disparition du pouvoir infectant chez l'anophèle paludéen au cours de l'hibernation (*Compte rendu de l'Académie des Sciences*, 11 février 1917).

Roll. — On a simplified technique of Bass's method of cultivating malarial parasites in vitro and a fev. observations on the malarial parasites cultured by this technique (*Indian Journal of Med. Res.*, janvier 1917. *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1917, p. 298).

Sergent (Edm.). — Les insectes piqueurs et suceurs (*Encyclopédie Scientifique*).

Sergent (Edm. et Et.). — Alternance des écoulements d'eau : principes directeurs des mesures anti-larvoires (*Bulletin de l'Institut Pasteur*, 30 avril 1916).

— . — Etudes épidémiologiques et prophylactiques du paludisme (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1913, p. 373).

Sergent (Edm.) et Béguet. — De l'immunité dans le paludisme des oiseaux. Les pigeons guéris de l'infection à hœmopro-

tens columbæ ne sont pas immunisés contre elle (*Société de Biologie*, 6 juin 1914).

Simpson et Edie. — On hemoglobin metabolism in malaria fever the influence of quinine (*Ann. of Hyg. of Med. a. Paras*, décembre 1912. *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1913, p. 224).

Sinton. — Uriala's test. for malarial infection (*Ann. of Hyg., Med. a. Paras.*, octobre 1912. *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1913, p. 547).

— . — Same attenyts of the cultivation of the malarial parasites by Bass's method, octobre 1912 (*Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1913, p. 102).

Soulié. — Traitement du paludisme (*Société de Pathologie Exotique*, mars 1917).

Stephens, Yortie, Blaclock, Mackfie, Forster, Cooper. — Studies in the treatment of malaria :

1° Intravenens injections of tardar emetie ;

2° Intra-muscular injections of amylopsin and trypsin in simple tertian malaria (*Ann. of Trop. Med. and Parasit*, août 1917. *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1917, p. 629).

Thomson (J. et D.). — The cultivation of one generation of hemattertian malarial parasites in vitro by Bass's method (*Ann. of Hyg., Med. and Paras.*, mars 1913. *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1913, p. 571).

— . — The origin and developpement of gametes in malignen tertain malaria. Solne observation in flagellation, etc. (*Bulletin de l'Institut Pasteur* 1913, 21 avril 1914).

— . — Furthes observations on the variations in the number of lencocytes anderescents in malaria (*Ann. of Hyg., Med. and Paras.*, juillet 1912. *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1912, p. 950).

Thomson et Tellan. — The cultivation of one generation of malarial parasites in vitro by Bass's method (*Ann. of Hyg., Med. and Paras.*, décembre 1912. *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1913, p. 105).

Traités de Parasitologie, de Bactériologie et de Pathologie exotique.

Wurtz. — Conduite à tenir vis-à-vis des paludéens (*Presse Médicale*, 26 juillet 1917).

Wurtz et Mulleghem. — Accidents graves chez les paludéens atteints de tierce dite bénigne (*Revue de l'Académie des Sciences*, 14 mai 1917).

Zieman. — Ueber die culture der malaria parasiten in vitro (*Arch. für Tropenkreiken*, 1913. *Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1913, p. 834).